

Programa de Fortalecimiento de la Gestión de Conocimiento en Salud

**“Salud Pública, Innovaciones en
Investigación y Perspectivas Éticas”**

Resumen Ejecutivo
2do Encuentro de Comités de
Ética en Investigación 2018

Ciudad de Buenos Aires
25 de octubre de 2018

ISBN 978-987-24004-6-0



Salud pública, innovaciones en investigación y perspectivas
éticas : Segundo Encuentro de Comités de Ética en
Investigación / Laura Antonietti ... [et al.]. - 1a ed .-
Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ministerio de
Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires. Dirección General de Docencia,
Investigación y Desarrollo Profesional, 2019.
Libro digital, DOC

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-24004-6-0

1. Salud Pública. 2. Innovaciones. 3. Investigación. I. Antonietti, Laura.
CDD 613.6

Jefe de Gobierno
Horacio Rodríguez Larreta

Vicejefe de Gobierno
Diego Santilli

Jefe de Gabinete de Ministros
Felipe Miguel

Ministra de Salud
Ana María Bou Pérez

Subsecretario de Planificación Sanitaria
Daniel Ferrante

Directora General de Docencia e Investigación y Desarrollo Profesional
Laura Antonietti

Cecilia Serrano
Miembro del Comité Central de Ética

Bienvenidos a todos al Segundo Encuentro de Comités de Ética en Investigación, nuestro último encuentro del año. Un placer saludarlos en nombre del Comité Central de Ética en Investigación.

Hoy, en esta Jornada de Actualización en Ética en Investigación relacionada con la salud en seres humanos, vamos a tratar diferentes temas que intersectan y nos interesa revisar justamente esos puntos de contacto, como la Salud Pública, las innovaciones en salud y las perspectivas éticas de esos temas.

Es un placer saludarlos, y queremos agradecer a las autoridades, a los integrantes del Comité de Ética públicos y privados de la Ciudad, y a los investigadores y equipos de investigación en salud aquí presentes.

Los objetivos de la jornada se resumen en tres:

- 1) Coordinar acciones para la conformación de redes de conocimiento en investigación **traslacional** dentro de un marco ético.
- 2) Brindarnos un espacio de **actualización del conocimiento** sobre los aspectos éticos relacionados con los nuevos diseños, los nuevos desafíos, diseños en investigación traslacional, la gestión de datos y muestras biológicas en salud.
- 3) Proponer un **espacio de encuentro**, de diálogo, de debate entre los diferentes actores implicados en las investigaciones en seres humanos.

Así que bienvenidos a este primer encuentro y vamos a presentarles en primer lugar un video que tiene que ver con el primer encuentro que tuvimos al principio cuando hablamos del encuentro de la comunidad y las pautaciones.



Laura Antonietti

Presidenta del Comité Central de Ética en Investigación GCABA



La idea de este segundo encuentro de Comités de Ética en Investigación es reflexionar sobre la manera en que podemos contribuir cada uno de nosotros desde el lugar que estamos, desde el lugar que nos toca. En relación a investigación, venimos trabajando desde el Ministerio de Salud tanto en aspectos técnicos y éticos de la investigación para la salud,

como en políticas ministeriales relacionadas con la gestión del conocimiento. Trabajamos en una agenda alineada con la agenda global que plantea la búsqueda de **Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS)**. Como sabemos, los 17 ODS se formularon en 2015, y el objetivo 3 es “promover el bienestar para todos en todas las edades”.

¿De qué hablamos cuando hablamos de esta agenda global de objetivos de desarrollo sostenible? Son los objetivos que todos los países del mundo se pusieron para intentar trabajar por una mejor vida para todas las personas que habitan este planeta. Por supuesto que son ambiciosos, son amplios, entonces el desafío es ¿cómo hacemos para bajar esos ODS a nuestra realidad? Dentro del objetivo 3, que tiene varias metas, una de ellas es “apoyar las actividades de investigación y el desarrollo de vacunas y medicamentos tanto para enfermedades transmisibles como crónicas no transmisibles”, especialmente de aquellas patologías que afectan a los países en vías de desarrollo entre los cuales estamos nosotros.

Entonces, ¿cómo hacemos para bajar esos objetivos, que son expresiones de deseos, por cierto muy ambiciosas, a la realidad? en algunos países se plantearon que una estrategia para lograr esos objetivos es el involucramiento de la comunidad científica y lo que podemos hacer en investigación. Entonces la propuesta central de esta jornada es invitarlos a reflexionar sobre cuál es **nuestro rol**, de qué manera podemos contribuir cada uno, tanto en el **ámbito público** como en el **ámbito privado**, como **investigador**, como **miembro de un Comité de Ética** o como **decisor** en salud.

¿Por qué hablamos de **investigación traslacional**? La propuesta es reflexionar con ustedes sobre de qué hablamos cuando hablamos de investigación traslacional, de medicina traslacional, de ciencia traslacional.

En primer lugar, a nivel mundial se ha establecido como una prioridad la investigación traslacional porque lo que plantea es resolver o intenta resolver

una problemática que se viene observando en los últimos 20, 30 años: hay mucha evidencia científica, muchos tratamientos, muchas intervenciones que han demostrado ser efectivas y sin embargo se tiene dificultad para trasladarla a la práctica, a la vida real. Se sabe que hace 20 años o más existen medicamentos muy baratos como algunos trombolíticos que mejoran la sobrevida, reducen la morbilidad como tratamiento precoz en el infarto y sin embargo tenemos tasas de reperfusión de infarto con medicamentos baratísimos que están lejos de los objetivos, o de lo deseable. Esto ocurre porque pese a que hay evidencia científica suficiente basada en estudios randomizado y demás, no resulta fácil trasladar esa evidencia a la práctica real. Hay muchísimas barreras identificadas, lo que la investigación traslacional plantea es que necesitamos integrar el conocimiento que surge de las diferentes ciencias. Quienes trabajamos en salud sabemos que a veces hay pensamientos o posturas que son las posturas predominantes, con el surgimiento de la medicina basada en la evidencia, pero hoy realmente estamos asistiendo a nuevos desafíos.

La investigación traslacional plantea la integración de conocimiento para resolver problemas de la población en términos de salud; y tiene tres pilares fundamentales: el **laboratorio**, la **cama del paciente** y la **comunidad**, incluidas las organizaciones sociales, las universidades. Históricamente, en las primeras etapas se hablaba que la investigación traslacional planteaba una dirección lineal, pasando desde el laboratorio a la aplicación clínica pero en los últimos tiempos surgió una propuesta superadora que plantea una **perspectiva integral**, en la que las relaciones entre todos los niveles que aportan al conocimiento van a permitir el acceso y la integración para ese conocimiento útil a las problemáticas de salud de la población y para eso, dado que los recursos son finitos y más en contextos de crisis o en países en

vías de desarrollo, la realidad es que eso implica definir dónde se invierten los recursos para investigación sobre todo en el ámbito público y que tiene que ver con las prioridades sanitarias y los contextos en los que vivimos. Seguramente nuestras



prioridades, en Ciudad Buenos Aires, pueden ser que sean diferentes de las prioridades del nordeste del país o de las de Tanzania. Entonces, **el conocimiento que se plantea debe estar firmemente atado a las prioridades**. Y, por otra parte, la investigación traslacional, en esa propuesta integral y superadora, lo que plantea es la necesidad de generar conocimiento que nos permita testear los resultados en la vida real; y es

cuando hablamos de investigación en la implementación (*implementation research*) Eso, indefectiblemente, implica generar liderazgos en cada uno de los niveles, también en los comités de ética, quienes pueden contribuir desde su rol a favorecer el conocimiento. No desde un poder de policía, sino desde un poder de aporte y de mejora y cuando muchas veces se desconocen algunas propuestas (y es un poco lo que vamos a ver hoy) parte del liderazgo tiene que ver con buscar la manera en que nos relacionamos para poder obtener también desde el comité de ética mayor conocimiento.

Indudablemente, la medicina traslacional es tan fácil de explicar como difícil de lograr, porque implica muchas veces **corrernos de nuestro marco conceptual, de nuestro sistema de conocimiento**, incluso de nuestra perspectiva o de nuestro paradigma de la disciplina a la que participamos, para tender hacia una **transdisciplinariedad**, pasando de la multi, la inter a la transdisciplinariedad, creando nuevos marcos conceptuales y nuevos marcos de conocimiento.

Las nuevas tecnologías nos plantean permanentemente una reconfiguración de los límites entre dominios públicos y privados, entre legos y expertos, entre investigación y práctica clínica, entre pacientes participantes en investigaciones y usuarios del sistema de salud. Indudablemente nos enfrentan a nuevos desafíos y límites e indefectiblemente con **consentimientos** dinámicos, online, con aplicaciones móviles para consentimientos, con ensayos basados en redes sociales y en internet. Eso nos lleva a nosotros, como integrantes de los comités de ética, decisores, actores del sistema de salud, a estar a la altura de las circunstancias.

Cuando pensamos en investigación traslacional para trabajar por los objetivos de desarrollo sostenible, proponemos la tarea de elaborar una agenda de investigación que sea superadora, que contemple las nuevas tecnologías, que incluya a la comunidad, que tenga en cuenta las prioridades sanitarias. La invitación a ustedes, tanto Comités de Ética en Investigación e investigadores, del ámbito público y del ámbito privado, es a repensar nuestro **rol** como **colaboradores con la investigación**, como facilitadores. El Comité de Ética en Investigación debe tener un **rol proactivo y facilitador** de las investigaciones, sobre todo de las investigaciones pertinentes para nuestra realidad.

La invitación a ustedes, tanto Comités de Ética en Investigación e investigadores, del ámbito público y del ámbito privado, es a repensar nuestro rol como colaboradores con la investigación, como facilitadores.

No quiero dejar de agradecer la presencia del Director Nacional de Investigación en Salud Raúl Mejía, no quiero dejar de agradecer el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud, no sólo el oficio sino la colaboración a partir de algunos de sus integrantes, no quiero dejar de destacar eso porque realmente sin ese apoyo sería mucho más difícil, así que gracias. –



MESA REDONDA

Situación actual de investigación traslacional en salud: Tensiones y desafíos entre conocimiento y ética

Coordinación: Fernando Ferrero, miembro del Comité Central de Ética en Investigación. Ministerio de Salud de la Ciudad

Fernando Ferrero

Buen día, la primer expositora será Myrna Marti, consultora regional de Gestión de Conocimiento de la OPS, que va a hablar de globalización, datos abiertos y registro en salud pública. Luego, Adriana Durán, miembro del Consejo de Investigaciones en Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hablará de desafíos en investigación e implementación fuera del ámbito hospitalario. En tercer lugar, Javier Toibán, investigador de carrera del consejo de investigaciones en salud de la ciudad de Bs As, que expondrá acerca de nuevos diseños en investigación clínica. Y finalmente, la Dra. Patricia Saidón, miembro del Comité Nacional de Ética en Investigación, que va a hablar del marco regulatorio y ética en investigación traslacional.

Lic. Myrna Marti

Consultora Regional de Gestión del Conocimiento. Organización Panamericana de la Salud



Mi nombre es Myrna Martí, trabajo en Organización Panamericana de la Salud. Mi idea es presentar algunas cuestiones de este nuevo mundo digital, de esta visión sistémica de sistemas abiertos, **tratar de interactuar con el ambiente**, con las nuevas cosas que van pasando. Los sistemas abiertos tienen que interactuar con el ambiente e irse modificando para poder

desarrollarse y ser funcionales. La idea es hablar de estas nuevas cuestiones y de que podamos pensar algunas cosas en conjunto.

¿Dónde están transcurriendo algunas cosas? ¿Dónde están pasando las necesidades? ¿Dónde interactuamos? A donde pertenecemos hoy no es lo mismo que hace 20 años, ni siquiera que hace 10 años. **No sólo somos miembros de naciones reales, sino también digitales o virtuales.**

Algunas tendencias se llaman "We are social" e investigan el comportamiento social de las personas. La población total del mundo es de 7655 millones y más de la mitad actualmente es usuario de internet. Casi la mitad es miembro activo de las redes sociales, mucho más de la mitad tiene celular, (en el mundo estamos hablando) y en América no nos quedamos afuera, sino que al contrario, superamos un poquito más que la media mundial, porque la penetración es el 73% de la población de América está utilizando la vida digital. En Argentina somos 44 millones más o menos y 34 millones de

personas utilizan internet. Miembros activos de las redes sociales son el 76%, y no solamente las utilizamos para el fin social sino para fines académicos y profesionales. Argentina es uno de los países que está bastante alto en lo que es la penetración de internet. Y a su vez uno de los que más se preocupan o trata de informarse sobre los temas de privacidad en lo que es internet. O sea, es un país que le importa este tema, al usuario no le parece algo menor. Y a la vez somos optimistas digitales, creemos que las tecnologías nos dan más oportunidades que riesgos. Estamos informados de lo que son los riesgos de la falta de privacidad o de algunas cosas, pero a la vez nos gusta mucho y pensamos que la tecnología nos facilita la vida más de lo que nos la complica.

Somos optimistas digitales, creemos que las tecnologías nos dan más oportunidades que riesgos

¿Qué actitudes tenemos los argentinos frente a lo digital? el 68%, pensamos que nos mejora la vida; y 67% prefiere completar todas las actividades o la mayor cantidad de trámites por lo digital. Tiene lógica, si yo pienso que me facilita la vida voy a tratar de usar todo lo más que pueda la computadora o el celular para sacar turnos médicos, para hacer consultas en lo que se me ocurre y también para los trámites. Estas son las cosas que le importan a los argentinos cuando nos metemos a googlear temas, fíjense que de tres maneras distintas buscamos acerca del clima, esto es importante, no todas las personas definimos o nombramos a las mismas cosas de la misma manera. Los sinónimos son importantes también a la hora de evaluar lo que le importa al otro, al usuario, a la persona en este caso que va a ser beneficiaria. Esto lo planteo porque el paciente, **la persona que va a ser al destinatario de los servicios de salud** de lo que nosotros estamos investigando, de los resultados de nuestras investigaciones, **tienen estas preocupaciones hoy por hoy**. Pero, además, a las preocupaciones de salud que tienen tampoco la nombran de una sola manera, porque la ciencia tiende a nombrar las cosas siempre de una sola manera, las personas no nombramos todas las cosas de la misma manera.

Hay páginas como “Worldometers”, que muestra por minuto todo lo que va pasando en el mundo con diferentes temas, por ejemplo, salud, cuántas muertes por enfermedades transmisibles. Cuando uno ingresa dice “en este momento” y va calculando en base a estadísticas. Estos son grandes datos en base a estadísticas que están conectados en el mundo y que muestran un poco lo que va pasando y calculando, gastos en salud, etc. Yo separé: **población mundial, gobierno y economía, y salud**.

Ya hay toda una tendencia a utilizar la información proporcionada por las redes sociales, sobre todo para lo que es salud pública, porque muchas veces en lo que es investigación o información para la toma de decisiones en salud pública, se están utilizando datos que están llegando muy atrasados ya que tenemos la carga de datos en las provincias, que llegan al nivel regional, el central que en el nivel central lo procesa y hoy hay otros mecanismos,

todavía no tan avalados por la comunidad científica, ni tampoco por los ministerios de salud, pero que podrían dar mucha información de lo que está pasando a nivel epidemiológico. Si se sabe cuándo la gente está posteando o está buscando por síntomas de alguna enfermedad en los grupos de enfermedades o de redes sociales y se conecta con las faltas de los niños a la escuela o con la compra de determinados medicamentos en una zona de las farmacias puede haber una tendencia a ver lo que está pasando epidemiológicamente. A la vez, el tema de información, de generación del conocimiento, de acceso abierto y de acceso libre a la información está en diferentes mandatos, tanto lo que son los ODS como la Organización Mundial y la Organización Panamericana de la Salud lo mencionan desde hace mucho tiempo y el uso de la tecnología también como fuente de información.

Tenemos una publicación, “Salud en las Américas” en la cual hemos planteado, para lo que se viene en lo que tiene que ver con la sociedad de la información, el involucramiento que tiene que tener la comunidad de salud en la información en el “futuro”, vinculado a la ciencia abierta, datos abiertos, datos no estructurados y competencias renovadas con respecto a estos temas.

Básicamente es mirar, hacer un cambio hacia todo lo que tiene que ver con la ciencia abierta, empezar a pensar en cambios culturales y normativos (...) se apunta a que los países cambien sus estrategias

Básicamente es mirar, hacer un cambio hacia todo lo que tiene que ver con la ciencia abierta, empezar a pensar en **cambios culturales y normativos**. OPS es un organismo que a lo que apunta es a que los países cambien sus estrategias; lo que se plantea siempre tiene que ver más a nivel país, más macro que individual. Cómo dirigirse hacia la ciencia abierta o un país estimulando la investigación para la salud con abordajes más amplios, innovadores,

incluyendo a diferentes actores. Un poco de lo que estaba hablando Laura antes: involucrar más a la comunidad científica desde el Estado para reducir el desperdicio (que sólo quedan sus producciones en la comunidad científica y no pasan a la comunidad). Después, desarrollar estándares para que la divulgación y el uso sean más efectivos, priorizar los temas de salud pública y acciones concretas como que los gobiernos faciliten el acceso abierto a las publicaciones científicas, como que la producción científica y la comunicación sean en red, usar las herramientas tecnológicas para promoción. Se plantean acciones que pueden ser tomadas ya más a niveles más micro, como por ejemplo los comités, en las comunidades científicas. Hay varias acciones que pueden ser tomadas. Yo no quiero detenerme más y hablarles también de lo que son los datos abiertos. Es un tema que se habla mucho, que presta muchas confusiones. Hay personas o países que están ya en iniciativas de gobierno abierto, Argentina es uno de ellos, salud está un poco atrasada en estar incluida en esta iniciativa. Son iniciativas, por lo general, de Presidencia y los diferentes ministerios o sectores deberían incluirse acá.

Dato abierto no es: pongo un PDF con una lista de datos en internet, eso no es dato abierto. El dato abierto tiene que cumplir con todos estos criterios que han sido definidos por una comunidad, que comenzó con este trabajo. Entonces no es, “yo pongo cualquier información y yo soy abierto de datos”, no, tiene que cumplir con estos criterios, tiene que poder ser utilizable (en diferentes formatos), tiene que poder ser **libre**.

Qué acciones estratégicas deben tomar los países y tener en cuenta a la hora de hablar de la apertura de datos. Los datos no estructurados es un tema que hoy por hoy nadie puede escapar a esto que estamos hablando, a poder conocer el comportamiento de las personas y saber que el comportamiento de las personas está manifestado en el mundo digital. Existen un montón de herramientas para poder acercarse a esa información, pero sí creo que la comunidad científica tiene que plantearse este tema para poder investigarlo de la mejor manera posible, de acuerdo a sus estándares y también a veces modificar algunas cuestiones propias para poder llegar a esta información que puede ser muy valiosa para todo lo que tiene que ver con, sobre todo, salud pública.

Hay también planteadas acciones estratégicas, para procesar datos que emanan de las redes sociales, para analizar el comportamiento, para analizar los buscadores, hay herramientas que nos permiten hoy llegar a esta información sin problema.

¿Qué acciones concretas se pueden tomar? hay que **profundizar el conocimiento**, esto es un campo que está todavía muy inexplorado y creo que es una gran oportunidad, es una ventana de oportunidad poder trabajar con cuestiones innovadoras al respecto de esto.

Bueno, las competencias renovadas ni les voy a decir, la capacitación es necesaria en gestión de datos, en alfabetización digital para poder ser más flexibles y adaptables a las tecnologías y sobre toma de decisiones informadas en salud para conocer bien cómo poder llegar a los tomadores de decisión.

¿Algunas preguntas o reflexiones al respecto de estos temas? la comunidad científica se plantea la **necesidad del cambio**, frente a este creciente acceso de la tecnología, frente a lo que son las redes sociales, los contenidos, tanto estructurados como no estructurados. ¿Hoy es un tema para la comunidad científica? la verdad que no tengo esa respuesta, creo que debería serlo. ¿Qué necesidades se identifican para que los que generan contenidos sean funcionales? o sea, ¿qué necesidad tiene hoy el productor de contenido, el generador de conocimiento, qué necesidad, qué brecha tiene con respecto a esto? podría ser una buena pregunta para también empezar a **pensar en formación profesional**. ¿Cómo lograr el proceso de gobernar los datos abiertos? hay que aumentar la calidad de la producción del dato, mejorar y ampliar el mapeo, la categorización, asegurar que se cumplan los estándares éticos. ¿Cómo esto se transforma en una oportunidad y no sea una barrera? y lo último ¿Qué estrategias o acciones serían necesarias para facilitar la discusión sobre el acceso y el empleo de datos no estructurados a lo que son investigaciones o las publicaciones científicas?

Muchas gracias

Adriana Durán

Miembro del Consejo de Investigación en Salud de la Ciudad

Buen día. Gracias por la invitación a participar. Voy a ser breve, mostrar dos ejemplos de un poco de ese camino que Laura mostró sobre hacia dónde está yendo la investigación en esta necesidad de saber cómo implementar aquellas intervenciones que ya han demostrado ser efectivas. Siempre el formato vinculado a la actividad del comité, pareciera estar hablando de la investigación clínica en el contexto el ensayo clínico farmacológico y la idea es un poco mostrar otros ámbitos.

Yo voy a hablar más del lugar del investigador en la gestión en distintos roles que ha atravesado, y cómo en el nivel de la gestión es necesario utilizar la información y la herramienta de los resultados de la investigación como **herramienta de gestión**. Y voy a plantear dos problemas concretos para darle marco a los dos procesos de investigación que se hicieron:

1. Conocido para todos, son las brechas en las personas que tienen **VIH** y no lo saben. Todo el tiempo se habla de que hay un porcentaje en Argentina, en América y en el mundo de gente que tiene VIH y no lo sabe y por lo tanto no puede acceder al tratamiento que hoy sabemos que es altamente efectivo y evita que las persona se mueran de sida, concretamente.

2. Mortem y mortalidad por **tuberculosis** en las cárceles de la provincia de Bs As.

Con respecto al primer problema planteado, también desde el lugar de la gestión del Programa de Salud Sexual VIH del Ministerio de Salud de la Ciudad. Hay información clara y la OPS ya publicó sus normas con distintas estrategias para facilitar que las personas que tienen VIH y no lo saben, conozcan su diagnóstico. Y entre ellas, dos estrategias innovadoras: la implementación de pruebas rápidas por prestadores no profesionales capacitados; y ¿Cómo sacar el diagnóstico de la mesada del laboratorio? Una parte de este proceso de investigación traslacional es la investigación en implementación, es decir, cómo hicimos para evaluar cómo podíamos implementar estas estrategias en el ámbito de la ciudad de Bs As. Fue todo un proceso, se comenzó con una prueba piloto en el año 2012, para poner a punto las estrategias para implementar el test rápido en el ámbito de la ciudad de Bs As no solamente en el ámbito de los servicios de salud, sino sacarlo a la calle. Esto empezó con un living puesto en la plaza San Martín, el 1ro de diciembre de 2014, y fue tan alta la convocatoria de la gente que vino a hacerse la prueba, porque pasaba por ahí o porque lo leyó en Twitter o Facebook, y fue un aluvión de gente, sobre todo de esa gente que no va al sistema de salud, especialmente los varones. Una preocupación que teníamos, es que, fundamentalmente los que se enferman y mueren de sida son los varones (no sólo de sida, sino que son víctimas de la mayoría de los eventos en salud) porque **no concurren al sistema**. Esto desencadenó que esta estrategia se extendiera, no solamente en el sistema de salud, sino que

los centros de testeo fijo (porque las pruebas en el ámbito comunitario no se hacen todos los días), era necesario que la gente una vez que conociera la técnica y no podía ir ese día supiera dónde ir hoy. Hoy hay 37 centros de testeos, no solamente en el ámbito de salud sino en las organizaciones de la sociedad civil. Hablando de este componente ampliado, ya el equipo de salud no son sólo los médicos, sino que son los enfermeros, las trabajadoras sociales, los sociólogos y también los miembros de las organizaciones de la sociedad civil. Y fíjense, para poner un número a esto y para empezar a pensar en el ámbito de los comités, cómo vamos a manejar esta información, estos datos sistematizados que se producen y que cada vez van a ser más, pero que nos permiten hacer análisis muy importantes. En el ámbito del comunitario, haciendo una campaña que se llama el test **"VIH por los barrios"**, todos los meses este tráiler sanitario va a un barrio distinto de la ciudad donde se convoca a los centros de salud del área, a los hospitales del área y a las organizaciones de la sociedad civil del área y ya se hicieron en total hasta fin del año pasado de casi 6mil tests (esto está cerrado al 2017), 74 personas conocieron su diagnóstico gracias a que pudieron hacerse la prueba en la plaza del barrio. Y lo interesante es que, por ejemplo, los datos de prevalencia, decir cuántas personas positivas en ese ámbito que es muy parecido a lo que uno llamaría la "población general" los datos de prevalencia son más altos que los que se estimaban para la población general en Argentina. Y esto es el ámbito comunitario; entonces un poco el planteo para pensar, para el contexto de los comités ¿cómo vamos a encarar y pensar? primero porque **no son pacientes, nosotros hablamos de personas**, es una persona que pasa por ahí, que no estaba enferma de nada y se hace la prueba, así que ya tenemos una primera diferencia de contexto. No estamos probando una técnica, sino que lo que estamos viendo es cuál es la mejor manera de implementarlo y acercarlo a la gente.

Segundo problema, en el año 2015 se hizo un informe lapidario de la comisión de la memoria en la provincia de Buenos Aires, donde no solamente denuncia las condiciones de hacinamiento (ustedes saben que en la provincia de Buenos Aires hay más de 50 penales y 35mil internos; en ese momento yo era Directora de Programas Sanitarios en la Provincia Buenos Aires y uno de los programas que tenía cargo era el **Programa de Tuberculosis**). Entonces surge la siguiente problemática: **la tuberculosis como principal causa de muerte no traumática en las cárceles de la provincia de Buenos Aires** y tasas de incidencia que multiplican casi por 10 la media de la provincia. Entonces, lo que surgió fue lo siguiente: no teníamos que probar lo que es efectivo hacer para el control de la tuberculosis, porque eso ya lo sabemos, la pregunta, en nuestra teoría de investigación e implementación, fue ¿cómo hacemos para implementar un programa de control de la tuberculosis efectivo en este contexto con población de altísima vulnerabilidad y poca gobernanza? Porque las cárceles en la provincia dependen del Sistema de Salud Penitenciario, que es un ente autárquico dependiente del Ministerio de Justicia y no de la Nación, en ese punto tuvimos un marco de acompañamiento del Comité de la Organización Panamericana de la Salud, que se dedica a estas cosas, a los marcos de investigación e implementación para programas. Necesitábamos la alianza con los equipos de investigación

cualitativa y por eso nos pusimos en contacto y trabajamos junto con el equipo, representado aquí está Cecilia Straw, para que nos cuente cuál fue el desafío en los aspectos, no solamente de la implementación del programa, ya que lo que necesitamos es información para poder hacerlo, para entrar al sistema penitenciario y entrevistar internos, autoridades, y guardias. Así que Cecilia un poco va a hacer el aporte de cómo se manejaron los aspectos éticos de la investigación cualitativa.

Cecilia Straw

Investigadora del Centro de Estudios de Estado y Sociedad

Buenos días. Ya Adriana los puso en contexto. Yo les quiero contar un poco las características que teníamos por delante para hacer una investigación cualitativa en este contexto. Se realizó en cuatro cárceles: dos en La Plata y dos en Florencio Varela, que utilizamos entrevistas en profundidad y que también hicimos un análisis documental para dar dónde había otras experiencias exitosas de implementación de programas de control de la tuberculosis en contextos cerrados. Y que había una segunda etapa que tenía que ver con lo que se denomina “diálogo deliberativo”, en la cual a partir de ese diagnóstico que íbamos a realizar con los actores que se encuentran en el interior del sistema penitenciario, y en el sistema de salud, se pudiera diseñar la estrategia en conjunto. Hicimos entrevistas con **funcionarios y ex funcionarios** del nivel de salud, con **médicos** del sistema de salud de las áreas de influencia, con **funcionarios del servicio penitenciario** de las diferentes jurisdicciones (porque tienen varias jurisdicciones y jerarquías). También entrevistamos al personal de salud, obviamente, de las unidades, con personal de seguridad y con personas que estaban privadas de su libertad tanto mujeres como varones. Si bien nosotros teníamos un diseño de personas que estuvieran enfermas o hayan estado en tratamiento, en algunos casos no estaban disponibles en ese momento que estábamos en las cárceles y que nos permitían acceder. El acceso a las cárceles fue toda una negociación y hay que decir que también estaba la cuestión de que el Servicio Penitenciario de la Provincia de Buenos Aires se encontraba intervenido.

¿Qué es lo que hicimos? Bueno, primero una estrategia para que las personas del servicio penitenciario entendieran qué íbamos a hacer con esta investigación y con estos datos. Entonces armamos todo un Power Point para explicarles, porque en general hacer investigación cualitativa, y en este ámbito daba mucha desconfianza, y sobre todo en este contexto de intervención. Porque nosotros veníamos del ámbito de salud, el servicio penitenciario intervenido y los penitenciarios estaban en una reforma de todos sus escalafones. Bueno, les explicamos qué era esta cuestión de la entrevista, que era individual, que sólo nos importaba saber las barreras y los facilitadores de la implementación para la tuberculosis, que íbamos a hablar con ellos esos 30 minutos, que les íbamos a pedir autorización para la grabación, para no demorar, para estar atentos y comprender lo que nos dijeran, que no iba a haber ningún tipo de distorsión, ningún riesgo asociado

porque no íbamos a registrar datos, incluso íbamos a eliminar datos (nombres, instituciones, cualquier cuestión identificadora) la íbamos a borrar de nuestros informes. Que obviamente teníamos todo el tratamiento de la información confidencial, respetábamos todos los parámetros legales, esta cuestión, también, del beneficio específico de los consentimientos informados. Que estuviera bien en claro que se buscaba mejorar las condiciones de tratamiento a las personas en contexto de encierro y también de los trabajadores. Porque ese era otro de nuestros públicos que no pudimos llegar: a personas del servicio que hubieran estado enferma de tuberculosis. Y, por último, que se sintieran en la libertad de participar que no iba a haber ningún tipo de inconveniente ni sanción si decidían no participar de las entrevistas.

Aquí le presentamos también todos los resguardos éticos que teníamos, no sólo a nivel de la provincia de Buenos Aires, con un funcionario de salud como en el caso de Adriana para que pudieran consultarlos, también el **Comité de Ética Central de la Provincia de Buenos Aires** y el **Comité de Ética de la Organización Panamericana de la Salud**, porque era quién nos financiaba y quién brindaba el apoyo para llevar adelante esta investigación.

Les traje dos puntos en los cuales, lo que quería plantear dado que son ustedes miembros de comités de éticas, son los diferentes criterios que puede haber a la hora de redactar un **consentimiento informado** para personas en contextos de vulnerabilidad. Nosotros ya teníamos aprobado un consentimiento informado por el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia Buenos Aires, en el cual le decíamos en el encabezado para las personas que se encontraban en un contexto de encierro, que les pedíamos la autorización para ser entrevistados. Cuando eso pasa por el segundo comité de ética que era el visto de nuestra contraparte en la investigación, que era el Instituto Nacional de Salud Pública de México, les parecía que nuestro lenguaje era muy duro para dirigirnos a las personas en contexto de encierro. Y ellos nos modificaron los criterios y nos dijeron que teníamos que ponerle "invitar a participar"; había toda una cuestión respecto de no vulnerar este grado, a ver cuál era la palabra con la cual nosotros nos dirigíamos a la persona privada de su libertad.

Y el segundo punto tiene que ver con el apartado "riesgos" en el consentimiento informado, tiene que ver con que lo que nosotros les íbamos a **garantizar** era que fuera **confidencial la información que nos daban** y que íbamos a eliminar todo rasgo de identidad, si era que se nombran personas o instituciones o contextos en los cuales fuera identificable. Las personas del servicio penitenciario eran quienes nos habilitaban a que nosotros entrevistáramos o consultáramos a la persona detenida si quería ser entrevistada, con lo cual ellos sabían perfectamente con quién nosotros estábamos hablando. Y de hecho, todas las personas que fueron entrevistadas tenían una característica común que tenía que ver con la buena conducta o tener buenos vínculos con los médicos o con las autoridades, lo cual era también un sesgo. Y nosotros pusimos que lo que íbamos a hacer era garantizar eso: que iba a ser confidencial y que íbamos a tener un tratamiento anónimo y que no íbamos a entregar esa información a las

autoridades del servicio penitenciario provincial. Cuando viene la modificación, que también ahí nosotros tenemos otras contrapartes, tenemos en cierta medida poco margen de negociación con los comités de ética, ellos pusieron que nosotros no les íbamos a entregar la información, los resultados de esa investigación al servicio penitenciario. Lo cual era un sin sentido, porque si iba a haber un dialogo deliberativo y las autoridades iban a formar parte del diseño del mecanismo para implementar la política. Los propios comités, que eran los que nos controlaban a nosotros, ponían un sin sentido. Bueno, y los usamos, pero no se puede garantizar por el propio diseño.

Entonces, quiero decir: en estas cuestiones que a veces el comité de ética pone un celo tan grande, si se hubiera cumplido no hubiéramos podido hacer la investigación o nos hubiéramos quedado con los datos de la investigación sólo para nosotros como grupo de investigación. Cuando el proyecto en el cual se enmarcó esta investigación en la cual precisamente lo que busca es que la evidencia se transforme en un diseño de implementación para cambiar un determinado contexto, esas contradicciones que nos encontramos y que obviamente nosotros hicimos, el problema menor que teníamos era esta discordancia en el consentimiento informado, teníamos otros que eran hasta de acceder a la propia Unidad. Un poco porque éramos los que veníamos de afuera a ver que estaba pasando en un contexto donde no había nada hecho.

Nada más. Gracias. -

Javier Toibaro

Investigador de Carrera del Ministerio de Salud de la Ciudad

Bueno, muchas gracias por la invitación.

Mi idea es comentar en principio cuáles son las limitaciones de los ensayos clínicos que es un poco lo que contextualiza el surgimiento de nuevos diseños de estudios.

Bueno, lo primero que les quería comentar tiene que ver con las **limitaciones**. Una de las más discutidas es la **validez externa**. Ya sabemos que la población fuente ya acota un poco más de lo que en realidad tiene acceso al sistema de salud. Hay poblaciones que no llegan ni siquiera al sistema de salud y la población fuente de la que partimos no es la población general. Después nos ocupamos de tener **criterios de elegibilidad**, vinculados a seguridad, sesgos y confusores, que limita más a la población que va a acceder al ensayo clínico. Hay **análisis de subgrupos**, pacientes que representan grupos minoritarios y que también se pretende analizar dentro del ensayo clínico. Y por último la **población vulnerable**, que era la que les comentaba recientemente, que hay poblaciones que ni siquiera llegan a acceder al sistema de salud o poblaciones que, como la pediátrica, que en el afán de proteger no se les expone a nuevas técnicas y por lo tanto quedan desprotegidos porque tampoco hay información sobre esa población.

Por otra parte, el **nivel de complejidad de análisis** de los ensayos clínicos es **bastante bajo**, hay pocos estudios comparativos directos de diferentes

drogas, droga A vs droga B. Casi no hay información sobre la implementación, la gestión y la participación de la comunidad en términos de aceptabilidad, adopción, idoneidad, viabilidad, costo, cobertura y sustentabilidad a lo que se está proponiendo. En el ítem de resultados y análisis, en general, los ensayos clínicos lo que hacen es asumir que hay una respuesta y eso es un promedio de toda la población que se está estudiando, lo cual no significa que a todos le vaya igual. Tenemos una población heterogénea en ensayo clínico y lo que sacamos es un promedio, esa información es pobre en sí misma. También sabemos que los ensayos clínicos en cuanto a **seguridad e interacciones farmacológicas**, tiene pobre información, en algunos casos por los requerimientos regulatorios, como enfermedades para las cuales se necesita obtener resultados rápidos y entonces son más flexibles las aprobaciones. Y en cuanto a la **seguridad**, excluir pacientes de comunidades que necesitan tratamientos y que después uno aplica esa misma medicación a pacientes que reciben otras medicaciones y no están consideradas en los ensayos clínicos original.

Desde hace bastante tiempo se plantea que los ensayos clínicos son importantes para demostrar eficacia, ya sabemos que funcionan. Hay una brecha entre lo que son estos resultados y como aplicarlos a la vida real. Está vinculado un poco a lo que es la validez externa. Recordemos que es una población acotada, que los controles médicos dentro un ensayo clínico es diferente a lo que se hace habitualmente, el ámbito y la postura de la comunidad puede ser muy diferente a un individuo que está participando un estudio. Y finalmente, la **implementación** requiere el **análisis** de otras variables que desconocemos cuando se aprueba una droga.

Los ensayos clínicos son importantes para demostrar eficacia

Con respecto a los **niveles de complejidad**, si uno toma las variables, hay diferentes formas de medirlas y diferentes comportamientos a esas variables. Si uno piensa una variable como un ladrillo, tiene sus características físicas, funcionales, tiene relación con otros componentes, pero ese mismo ladrillo tiene una diferente función, en una pared de una habitación y en un edificio. Este mismo componente tiene diferentes funciones y enfrenta características dependiendo el contexto en el cual está. Inclusive en la comunidad y el área geográfica donde se maneja. Entonces, las relaciones que hay en las variables cuando uno está haciendo un ensayo clínico que quiere sacar todos los sesgos posibles, corre el riesgo de que estemos viendo una variable muy simple y cuando la queramos aplicar a un contexto comunitario o social, nos perdemos la medición de todas las características que ya tiene el ladrillo, pero en otro contexto.

Entonces, el ensayo clínico sirve para ver una relación lineal de exposición y evento muy simple pero cuando uno quiere abordar con mayor complejidad el tema la información no es tan buena. En ese sentido hay algunas propuestas de **análisis multilevel** que tienen en consideración cada uno de estos componentes. Los subgrupos es otro problema que tenemos, hay ensayos clínicos que excluyen pacientes, pero hay algunos subgrupos que

igual entran y son muy pocos los pacientes que entran en esos subgrupos. Y sabemos que cuando se hace el análisis en subgrupos, si no está bien pensado de antemano, si puedo aumentar lo que es el error Alfa (si quieren después lo comentamos un poco más en detalle). Ese error Alfa hace que uno pueda llegar a una conclusión que no es la adecuada.

Otro método para poder abarcar varios desenlaces clínicos y exposiciones, que se está usando actualmente es la **multiplicidad por hipótesis**. Este método lo que hace es considerar a priori todas las hipótesis que tengo sobre el estudio, incluyendo los subgrupos, y a medida que se van confirmando una u otra hipótesis se va avanzando en el estudio. El problema de esto es que requiere técnicas bastante complejas, estos son alguno de los nombres y fíjense el esquema que se sigue para poder arribar a una conclusión cuando tiene más de una hipótesis en un estudio, cuando uno hace más de una comparación, la probabilidad de error que tiene es mucho mayor. Para que vean más o menos cuál es el esquema de los test de múltiples respuestas y múltiples exposiciones.

El otro problema es que los laboratorios no quieren comparar sus drogas contra otro laboratorio, entonces la cantidad de ensayos clínicos que se producen en términos de comparar diferentes estrategias, en cuanto a drogas, son bajos. Acá hay un esquema que quiere representar eso. En ese sentido hay algunos intentos en poder resolverlo mediante **comparaciones indirectas en estudios observacionales y técnicas** como la inferencia causal y *propensity score* que se han probado en estudios de tipo de corte.

También hay otros diseños como los *master trials* que son más recientes, estos se usan fundamentalmente en lo que es la investigación oncológica, se plantea la división por grupos según biomarcadores del tumor o de lo que se esté estudiando y se generan grupos de comparación. El individuo una vez que entra continúa en ese grupo, ¿qué puede ocurrir? que a través del tiempo esa intervención, que resultaba ser el control porque era lo que había que darle al paciente, se modifica porque surge una medicación mejor, entonces ese paciente en cambio va al grupo de control. Es un poco complejo porque lo que requiere es un equipo estadístico permanente, dado que esto está permanentemente cambiando y la ventaja que tiene es que uno puede ir comparando los diferentes controles y tiene una sola rama control. Esa rama control es la que se está aconsejando seguir por la evidencia.

Estos estudios son complejos, pero en Argentina se hacen en algunos lugares, sobre todo en oncología. También tiene considerada la **aleatorización adaptativa** sin embargo todo esto que se planteó como soluciones en lo que son los ensayos clínicos no resuelve cómo ampliar las intervenciones a otra escala y su integración en los sistemas de salud a nivel nacional, en este caso. Entonces, ¿cómo tomo intervenciones de eficacia demostradas y aplicarlas en la práctica? los ensayos clínicos tienen sus dificultades en cuanto análisis, desarrollo, etcétera, pero en el mejor de los casos, cuando uno demuestra la eficacia que tiene ¿cómo la va a aplicar en la comunidad? Entonces, eso genera un nuevo escenario dentro de los cuales están los **ensayos pragmáticos**, ensayos **híbridos**, **investigación-acción**

participativa, esta también el tema de *big data* que algo se mencionó. Todos estos tipos de estudios nuevos, lo que tratan de hacer es responder estas preguntas que nos estamos haciendo y que dejan los ensayos clínicos.

¿Cuál es entonces el rol del Comité de Ética en este sentido? ¿Cómo hay que facilitar la implementación de estos nuevos diseños para poder responder estos baches que quedan después de demostrar la eficacia?

Gracias.

Patricia Saidón

Comité Nacional de Ética en Investigación

Hola a todos. Lo que voy a plantear son las nuevas tecnologías y las tensiones que implican estos nuevos desafíos.

Nuestro marco considera a la investigación como la recolección sistemática y el análisis de datos que genera un nuevo conocimiento. ¿Qué puntos voy a marcar? Voy a ir de abajo para arriba, desde lo regulatorio, la falta de una norma nacional con carácter de Ley y la falta de un sistema nacional, a mi juicio, de revisión ética desde los estudios alternativos, los estudios con infección humana controlada, y los estudios adaptativos y otros nuevos estudios. Desde los regulatorio: estudios que plantean dispensa de consentimiento, por ejemplo estudios que me parecen muy importantes para la salud pública, como los estudios de clase o conglomerado y también los estudios observacionales retrospectivos y desde situaciones que hay que resolver en nuestro país: el consentimiento en emergencia e incapaces.

Nuestro marco
considera a la
investigación como
la recolección
sistemática y el
análisis de datos que
genera un nuevo
conocimiento

Teniendo en cuenta que hay una jerarquía de las normas, desde la aparición del código civil que estaría al nivel de una ley, hay muchas cuestiones que hay que resolver con respecto a ítems que no han quedado claros en relación al consentimiento en emergencia y en incapaces. Ustedes saben que hay requisitos de aprobación.

1. En el primer caso, voy a ir para atrás, ¿qué CEI tendría que aprobar? Porque nuestro país tomó el **modelo de CEI** de comités institucionales. ¿Conocen algún otro modelo en algún país latinoamericano o están de acuerdo con algún otro modelo? El problema de los comités institucionales es que yo voy a tener tantos comités como instituciones pero para eso tengo que tener la

posibilidad de tener comités fuertes en todas las instituciones, comités donde los miembros sólo se dediquen a eso, y se capaciten, es decir tengan tiempo para eso. Los Comités Regionales, como hay por ejemplo en Chile (en Chile dividen Santiago en 4 y hay un comité en la zona Norte, otro en las zona Sur, Este y demás) tienen la ventaja de que la gente sólo se dedica a sus comités, sólo son comités públicos, no tienen la injerencia de la institución, ¿qué desventaja tiene? que no tienen la pertinencia de conocer a todos en la institución.

Nosotros tomamos este sistema de revisión ética en nuestro país que es el comité institucional, el cual plantea una serie de dificultades a la hora de los comités de las provincias que no apoyan mucho la investigación, o no tienen medios para la investigación, o no está entre sus prioridades la investigación.

2. La otra tensión es, la **autoridad de la institución**, ¿Todas las instituciones pueden hacer investigación? No tenemos en el país ninguna guía que diga qué nivel de adecuación tiene que tener una institución para cada tipo de investigación. Y así, yo yo me encuentro con policonsultorios que hacen estudios de fase 2 por ejemplo, en desarrollo de producto. Entonces esta es otra atención que los comités de ética tienen que empezar a resolver.

3. El tercero, es entonces la **autoridad de aplicación**. No está resuelto aún todavía. Saben que los estudios de células madres van a pasar de la revisión de incucai en un todo a ver una parte. Pero queda un punto en los estudios con fármacos que no tienen un fin registral ¿quién los a prueba? Por qué no están dentro de la normativa de ANMAT? y eso quiere decir que por ahí un estudio para un fármaco totalmente nuevo desconocido que nadie midió las buenas prácticas de manufactura, que nadie vio la toxicidad preclínica y demás, quede solamente en manos de un comité institucional. Esta es otra tensión que quería plantear.

4. Con respecto al **consentimiento en emergencias incapaces**, dijimos algunos puntos, incluso en el artículo 58 y 59 de protección de las personas y consentimiento en el Código Civil y Comercial generó diversas interpretaciones jurídicas con respecto a si está permitida primero la investigación, quiénes son las personas que representan los intereses y cómo se instrumenta. Esto se preguntó en un taller que lo organizó la Dirección de Investigación del Ministerio de Salud con el ANMAT hace unos días, con distintos miembros, neurólogos, miembros de comité, juristas, etcétera, para llegar a esta discusión: si una persona no nombró representante legal y desarrolla una enfermedad de Alzheimer. ¿Quién representa mejor sus intereses? no queda claro quién debería firmar por esa persona. Y si esa persona no tuvo una decisión anticipada de nombrar un apoyo ¿quién debería firmar por esa persona? Y una persona que sufre, por ejemplo, que está con respirador en una terapia (no hablo de los farmacológicos sólo), y yo quiero por ejemplo hacer un estudio para ver qué grado de infecciones tienen las personas asociadas al respirador, pero no ha nombrado un representante legal ¿quién firma el consentimiento para que ingrese a la investigación esa persona? o hago un estudio con, por ejemplo, trombolíticos ¿quién firma el consentimiento? son cuestiones que no están resueltas.

Entonces lo mejor, como pasa a veces en los países en vías de desarrollo, es decir, no se hace investigación en esto. Pero estas enfermedades forman parte de temas no resueltos y en los que la ciencia médica tiene que dar una respuesta, de manera que debiera haber investigación en esto. Es otra tensión que la dejó acá.

Se plantean cuatro cuestiones a resolver: el modelo del CEI, la autoridad de la institución, la autoridad de aplicación y el consentimiento en emergencias incapaces.

Hay mucha diversidad normativa, la **Resolución n° 1480** dice que sí una persona está en esta situación quien pueda firmar el consentimiento de acuerdo a la ley de derechos de pacientes y a la **Ley de Salud Mental** es un familiar hasta el cuarto grado de consanguinidad o uno allegado. Bueno, hasta ahí tenemos, pero después también hay regulaciones como la **Ley 3301** que dice que siempre tiene que haber voluntad expresa de la persona, entonces necesitaríamos a mi juicio, una “Ley Nacional de Investigación”, una “Ley de Derecho de los Pacientes que Participan en Investigación”, porque no puede haber tanta diversidad normativa en un país. Hay tantas provincias como diversidades normativas, y es más, hay muchas jerarquías de normas diferentes que hablan de cosas diferentes para lo mismo dentro de una misma Provincia.

Bueno, desde el punto de vista de la dispensa del consentimiento en la n°1480, hay planteos que exceptúan consentimiento, a pesar de lo que ya dijimos en la norma 3301 y en algunas otras normas dice que todos tienen que tener consentimiento, cuando hay sólo datos no vinculables o información de conocimiento público o cuando al usar datos vinculables, la obtención del consentimiento es impracticable. Esto se plantea en los estudios retrospectivos observacionales, yo no voy a ir a buscar a las personas a las cuales le hice la historia clínica hace 10 años o 5 años; esto es impracticable. Esto también plantea una tensión, porque en Canadá, por ejemplo, para que esto no pase cuando se hacen muchísimos estudios de implementación, cuando la persona firma el consentimiento informado para ingresar a una institución, también firma un consentimiento para la **utilización de datos en condiciones de anonimización** para la investigación epidemiológica o para la investigación observacional. ¿No tendríamos que nosotros que implementar esto acá? No es difícil la implementación de estos estudios.

Por ejemplo, para ver la influencia de la educación en el hábito de fumar, 22 comunidades de Canadá y Estados Unidos se randomizaron a la intervención y el control. No se toma a una persona sino: Birmingham va todo para un grupo y Miami va todo para otro grupo. Entonces las actividades eran en medios de comunicación o en las comunidades para dejar de fumar. En un grupo se hacen todas esas actividades para promocionar y en las otras ciudades no se hacen, y lo que se mide después es qué impacto tuvo en toda

esa comunidad. Por ejemplo, ahora están haciendo una muy interesante, se descubrió una mariposa en América Latina que infecta al virus del dengue, zika y demás que lo limita. Entonces hay comunidades donde se larga esa mariposa y comunidades donde no, y lo que se va a ver es la cantidad de infectados. Y si eso pasa ahí también hay un tacto del medio ambiente; estoy planteando todo esto a los comités porque fíjense lo que es un **estudio por cluster**. Y ¿a quién le piden consentimiento acá? Después hay otro tipo de **cluster**, que es el **profesional**. Finalmente está el **cluster individual**. Que es, por ejemplo, un estudio a bajas dosis de vitamina en el embarazo y causas de mortalidad relacionada controlado con placebo. Lo que se vio es que la vitamina A no tuvo asociación al descenso de la mortalidad relacionada con el embarazo, ahí queda claro que se tomaron comunidades, pero es individual el **cluster**.

Entonces los **clusters** en muchos plantean dispensa del consentimiento informado. ¿Y en la normativa no está? ¿Cuándo podría dar dispensa? cuando hay riesgo mínimo, cuando no hay posibilidad de afectar los derechos y bienestar de las personas, y cuando la investigación no tiene obviamente forma de desarrollarse de otra manera que fuera en este diseño de **cluster**.

En muchos de estos **cluster** también hay alguien que tiene que autorizar, yo quiero ver por ejemplo si en las escuelas del sur del país, donde hay un problema con el flúor en el agua, y en las escuelas de Capital Federal hay diferencia en las caries, pero el Ministerio de Educación y la dirección del colegio tiene que autorizar. ¿Quién da el consentimiento primero? ¿Esto exime el consentimiento individual? O sea que ¿vamos a pedir consentimiento, vamos a exigir consentimiento? Son todas cuestiones a plantear.

Otra tensión son los **estudios adaptativos** y los de **infección de control humana**. ¿Saben lo que es la infección de control humana? Voy a poner un caso y creo que con eso lo van a entender. Por ejemplo, la vacuna contra el dengue, es una vacuna virus vivos atenuados que provoca una protección completa. Había antecedentes de la vacuna contra el dengue, pero la vacuna contra el dengue para que sea eficaz tiene que tener los 4 tipos de 0 tipos dengue 1, 2, 3, 4, además tiene que ser útil para los que sufrieron una primoinfección y después para los de infección por dengue y para los que sufrieron ya una infección por dengue, porque son los que van a desarrollar dengue hemorrágico, posiblemente con mayor sintomatología, más grave y además en distintas edades. El problema es que se había desarrollado una vacuna en Tailandia y Latinoamérica y que en ambos estudios hubo protección contra la forma grave del dengue, pero no protegía y no solo que a los chicos no los protegía, sino que empeoraban, aumentaban el grado de hospitalización. ¿Qué se vio en un estudio en Asia? Que no protegía contra el dengue 2. Entonces ¿qué se hizo? se hizo una **infección humana controlada**, se infecta con dengue 2 a un grupo de voluntarios sanos que lo que se sabe es que puede producirle síntomas similares al dengue. Se hizo este estudio en Baltimore y Birmingham, se aleatorizaron 24 voluntarios sanos, recibieron una dosis subcutánea de vacuna y 24 recibieron placebo. Seis meses después

todos los sujetos recibieron una inyección del virus D2 para ver si la vacuna los había protegido. Los que recibieron la vacuna no desarrollaron viremia, por el contrario, el 100% de los otros si, hubo entre los eventos adversos sarpullido y 20% de neutropenia. Planteo, ¿es ético, es justificable? Además, adicionalmente, por qué el voluntario sano iría a infectarse.

Finalmente, los **diseños alternativos** son diseños en donde yo empiezo comparando, por ejemplo, un fármaco y acá otro fármaco, pero tiene una lógica bayesiana, o sea lo que hacen los métodos clásicos es establecer inferencias basándose en lo que yo voy observando en los estudios adaptativos. Yo voy de manera temprana aumentando la rama de lo que viene mejor, también veo que está este grupo que tiene una respuesta mucho mejor entonces voy a aumentar, en vez de hacer uno a uno, va aumentar la proporción de los pacientes. Se puede modificar el criterio de selección, readaptar durante todo el estudio diversas cuestiones, dosis, etcétera, etcétera, entonces por un lado está la posibilidad que aumente la posibilidad de cometer un error tipo un falso positivo. Dilemas éticos, el primero es cuando yo ya sé que esto es mejor, cómo le explico a un señor que puede caer en esta que es peor en el estudio al final tiene muchas más posibilidades de obtener una ventaja un beneficio.

Entonces, yo creo que con estos diseños hay múltiples desafíos para los comités de ética en términos de conocer cuáles son sus ventajas, sus limitaciones y cómo lo vamos a manejar con el tema de la **medicina traslacional**, altamente importante que un país desarrolle medicina, desarrollar equipos, tiene que saber cuáles son las limitaciones que tienen, en dónde, en qué puntos tiene limitaciones.

Con los diseños alternativos hay múltiples desafíos en términos de conocer sus ventajas, sus limitaciones y cómo vamos lo vamos a manejar con el tema de la medicina traslacional.

Muchas gracias. -



MESA REDONDA

Potencialidades del manejo de muestras biológicas en investigación: Perspectivas éticas y regulatorias

Coordinación: Adriel Roitman. Miembro del Comité Central de Ética en Investigación. Ministerio de Salud de la Ciudad

Adriel Roitman

Miembro del Comité Central de Ética en Investigación de CABA

La primera de los profesionales que van a integrar la mesa es la Dr. Inés Bravo, que es médica patóloga molecular, investigadora, jefa del Servicio de Anatomía Patológica del HIGA Eva Perón y a la vez es Directora del Biobanco de esa institución, investigadora del Laboratorio de Cancerología de la Fundación Leloir, y hoy nos va a hablar sobre gestión de muestras y datos vinculados a un banco de tumores de hospitales públicos.

Inés Bravo

Miembro de la Comisión Nacional de Biobancos

Bueno, muchísimas gracias por la invitación, para mí es un gusto venir a hablar de **biobancos**, que en realidad es el resultado de toda mi vida de poder armar una estructura en un hospital público en la provincia de Buenos Aires, donde no hay muchos recursos, pero les voy a ir contando la estrategia que fui implementando para llegar a este punto. Pertenezco al HIGA Eva Perón de la provincia de Bs As. El proyecto biobanco lo empezamos más o menos en el año 2005/2006. La formación e investigación ayuda muchísimo a poder transformar el lugar en un lugar de repositorios de muestras y con el cuidado de muestras pertinentes que corresponde para aumentar la jerarquía y la calidad del biobanco. Armamos toda una estructura, donde tiene que haber una decisión política de tener un biobanco donde la directora del hospital es la máxima autoridad, hay un comité de bioética, hay un comité de investigación, en este momento está el Dr. Manrique a cargo, bueno, yo soy la jefa de anatomía patológica Inés Bravo, hay una directora del biobanco, hay responsables, hay patólogos e isotécnicos. Yo les voy a hablar desde el lugar del tejido, no desde el lugar del suero. En realidad, hay proyectos que por la estructura que tuvimos pudimos implementar también la recolección de suero, plasma y buffy coat pero eso fue posterior a mantener una estructura.

Armamos toda una estructura, donde tiene que haber una decisión política de tener un biobanco, donde la directora del hospital es la máxima autoridad, donde hay un comité de bioética, una directora del biobanco, responsables, patólogos e isotécnicos.

¿Cuál son los objetivos? Hay un **objetivo estructural** y una realidad de la infraestructura, es decir, tener un freezer no es tener un biobanco, éticos y legales a través de la interacción con los comités y procedimientos operativos que son todo el flujo de trabajo para conseguir una muestra de muy alta calidad asociado a datos de muy alta calidad. Para eso se necesita una **estructura**.

Consentimientos informados que obviamente somos asesorados permanentemente por el Comité de Ética Institucional. Nosotros en nuestro biobanco tenemos un consentimiento informado para intervenciones quirúrgicas, y ya el paciente sabe que su excedente va a quedar firme ahí. Hay otro consentimiento de donación, por ejemplo, (nosotros empezamos todo esto en el año 1994), donde fundamos el área de patología molecular, desde el laboratorio de patología molecular se confeccionó el biobanco. Ese laboratorio ya está en la estructura del Ministerio y está concursado, o sea que desde el año 1994 tenemos esta estructura. En ese momento nosotros guardábamos material porque validábamos técnicas, como estamos acostumbrados a trabajar en parafina, con material fresco y teníamos este tipo de biobanco anónimos. No importaba el diagnóstico en sí, en un diagnóstico importante implementábamos técnicas, comparábamos las técnicas de parafina, bueno, así empezó. Después ya vinieron proyectos importantes. Cuando llegó el proyecto del NCI (National Cancer Institute) aplicamos con un 40% -que debíamos tener de confección de biobanco- para desarrollar un 100% de la mejora de nuestro biobanco.

Ya teníamos **consentimientos prospectivos** donde reclutábamos pacientes en un estudio observacional y teníamos que tener ya lo prospectivo, y teníamos el consentimiento de acuerdo a la Ley de protección de datos personales, la 25.326, que nos iba dirigiendo el comité institucional.

Un biobanco es una colección organizada de muestras biológicas, almacenadas con fines diagnósticos, terapéuticos o de investigación. En nuestro caso, es de investigación, de muestras de tejido y también en algunos proyectos de suero, plasma y buffy coat.

El valor de los bio-bancos: tenemos que tener un área de biobancos en el lugar que nosotros asignamos. Tiene que estar el soporte del compromiso público, el compromiso ético, compromiso técnico y compromiso científico.

Tenemos que entender que calidad del tejido no significa cantidad. Tenemos que tener **representatividad, protocolización, adecuación y disponibilidad** para hablar de **calidad**.

Los datos asociados mejoran muchísimo si el biobanco está asociado a datos de los pacientes y la calidad del dato no necesariamente significa cantidad. Entonces tiene que ser **veraz, accesible, protocolizado y adecuación al objetivo**.

Los manuales de procesamiento operativos que es SoPI, que es todo lo que tenemos que hacer, con método de trabajo y la directora del banco tiene que controlar absolutamente eso.

¿Qué pasó? Tuvimos que modificar todo el funcionamiento del servicio de patología, poner un área en el quirófano para garantizar la muestra ya que uno tiene que tener el concepto de isquemia fría e isquemia caliente. Tenemos que tener 30min de extracción de la pieza después del clampeo

vascular de los pacientes y guardar la pieza freezada. Para eso tuvimos que ir al quirófano. ¿Qué significó eso? que las congelaciones fueron más rápidas porque había patólogos en el quirófano, muchas veces hacíamos por *touch prep* los diagnósticos, de acuerdo a cada una de las muestras que uno iba implementando. Todo un servicio de patología para el área de biobancos.

Hacíamos la colección del material, el *snap freezing*. Por ejemplo, acá visualizamos en la filmina un tumor, la metástasis y tenemos que sacar “pedacitos” si la muestra lo permite, porque primero está el diagnóstico, uno no sacrifica el material del biobanco por el diagnóstico y si no hay para juntar para el biobanco no se junta. Se junta genómica, proteómica, transcriptómica, paraimmunistoquímica y también para cultivos del tejido. Después de crecer tanto, hicimos **consorcios** con diferentes lugares y a veces no hace falta implementar metodologías en el lugar, pero si podemos guardar el material y tener protocolos de traslados de biopsias para que se hagan en los lugares pertinentes.

Acá tenemos cómo cortamos el tejido, la lonja roja es la **lonja para diagnósticos**, el resto si es material sobrante lo guardamos de una manera especial que ya tenemos para cortes. Sabemos que el 1, 2, 3 es periférica, tenemos área central en el periférica y también el tejido adyacente normal (estoy hablando en el caso de mama). Para pulmón sabemos que las muestras son chicas, en general las endoscópicas, y usamos solamente para diagnóstico, no para congelar, pero en las quirúrgicas podemos implementar esto. Con un tamaño de más de 1cm nosotros podemos guardar el material para el biobanco.

Equipamiento, ¿qué **equipamiento** necesitamos? freezer a -80° a donde van suero, plasma, *buffy coat* y a -50° donde van las muestras en tejido. En general tenemos muletos, uno cargado y el otro sin cargar por las dudas se descompongan. Las auditorías nos exigían todo esto, nos ayudaron a comprar, la provincia de Bs As no puso nada, fue a raíz de un proyecto, ahora a la provincia le estoy trasladando todas las técnicas que empezamos a implementa

r a raíz de estos estudios en las licitaciones.

Tenemos un sistema de alarma que está censando permanente mente el *split* que nos mantiene a



temperatura ambiente, 16 grados. Los motores producen mucho calor, entonces empiezan a funcionar mal los de los -80 y de los -150 y de las heladeras que tenemos con los reactivos. Cada cosa tiene su sensor de temperatura y tenemos el **sistema escada** que recibe y emite permanentemente señales, cualquier alteración en la electricidad o la oscilación de temperatura nos avisa por mensajes y también por celular, sea a cualquier hora.

Las terminales inalámbricas y la computadora servidora que está con todas las terminales, tanto de temperatura ambiente (de cada freezer, uno superior y uno inferior), tenemos otra manual externa para ver si no pierde la tapa del cerrado. Todas estas son exigencias que fuimos aprendiendo a raíz de este proyecto del NCI donde teníamos auditores del NCI.

Guardamos los datos en los Soft. Tenemos un sistema que es Atena que es para el stockeado y también para el vínculo con el diagnóstico de patología.

Esto es la otra posibilidad, el BCI que también nos la proporcionaron las personas del NCI, los científicos.

Se etiqueta cada muestra desvinculada del nombre, con etiqueta, un sensor nos dice en qué lugar del stock lo tenemos en el rack y cuál es la cantidad de tubos, de sangre entera, si es suero, si es plasma y la cantidad de microlitros que nos van quedado en función de los trabajos que vamos haciendo.

Del **Open Clinic GA**, sacamos los datos clínicos del paciente donde se registra: dato patológico, dato molecular y dato epidemiológico.

Estamos generando muchísimos datos de la recolección y análisis de las muestras y tenemos ingenieros informáticos que analizan los datos, esto como parte del proyecto. Nos acostumbramos a trabajar así y nos cuesta mucho cuando se nos está por terminar el proyecto a ver cómo seguimos. Esto tiene un valor agregado que el Ministerio tiene que enterarse y saber que esto no hay que perderlo.

De la recolección de muestras estamos generando muchísimos datos, en el análisis de las muestras también y tenemos ingenieros informáticos que analizan los datos, esto como parte del proyecto. Nos acostumbramos a trabajar así y nos cuesta horror cuando se nos está por terminar el proyecto a ver cómo seguimos

Data entry, data manager, data reviewer. El **data entry** va incorporando los datos del documento fuente que es el **Quality Control Form**. El **data manager**, es el responsable de que los datos tengan sentido de la transcripción correcta y el **data reviewer** evalúa el 30% de los datos. Del diálogo de estas partes surgen las discrepancias que las mejoramos y con ello mejoramos la calidad del dato. Permanentemente estamos controlando ese tipo de datos.

El proyecto de MinCyT es una maravillosa caracterización del perfil molecular en pacientes latinoamericanos con cáncer de mama. Tenemos dos años más para terminarlo.

Hay que **buscar consorcios** porque uno puede compartir, fundamentalmente tuvimos con la Universidad Católica de Córdoba que hacía lo informático, con el Instituto Leloir que hacía toda la parte de proteómica, por ejemplo.

Los bancos de muestras biológicas constituyen una parte esencial de la infraestructura de la biotecnología, los cuales contienen colecciones sistemáticas de muestras biológicas humanas, de datos personales e información asociada. Organizada de acuerdo a las **normas técnicas,**

Crecimos, aumentamos el valor científico, el crecimiento de la investigación biomédica, favorece la protección de los derechos de los pacientes, protege el capital biológico de la población, favorece la formación académica profesional y el cuidado del patrimonio nacional.

estandarizadas que tienen criterio de calidad, orden y destino, y tiene estatus de recursos nacionales, es patrimonio nacional, son nuestros pacientes, son nuestras muestras, es la generación de nuestro *know how* para hacer diagnósticos, para hacer tratamientos y para patentar las ideas originales y lo que nosotros descubrimos. De hecho, ya podemos tener 2 patentes en mi caso a raíz de todo esto, pero hay que defender la institución, tenemos que tener noción

de que tenemos que invertir para tener este tipo de cosas.

Los beneficios son tener un equipo multidisciplinario maravilloso, crecimos, aumentamos el valor científico, la investigación biomédica, se favorece la protección de los derechos de los pacientes, protege el capital biológico de la población, favorece la formación académica profesional y el cuidado del patrimonio nacional.

Muchísimas gracias.

A continuación va a hablar la Dra. Liliana Virginia Siegel, doctora en bioética, Magister en Ciencias Sociales, investigadora y docente de la UBA, del FLACSO, de la Universidad de Valencia y de la Universidad del Bosque de Colombia, actualmente coordina el comité de ética en investigación y el de bioética de la Osplan, es integrante de la comisión de biobancos del Ministerio de Salud de Nación, y del Ministerio de Ciencia Técnica e Innovación productiva de la Nación, además integra el foro latinoamericano de comités de éticas de la investigación en salud Argentina y de América Latina. Ella nos va a hablar sobre perspectivas éticas para el manejo de datos sensibles en salud.

Liliana Virginia Siegel

Coordinadora del Comité de Ética en Investigación y de Bioética de la Osplan

Muchas gracias por la invitación. Como decía Miguel Delvalle: lo bueno es poder encontrarnos. Además de todos los conocimientos que tenemos, este

espacio es muy valioso y la verdad que el concepto que uno tiene de qué es la bioética política, donde realmente se construye la bioética.

Estamos en un momento de muchos cambios, hablando de una sociedad global donde los dos ejes fundamentales son justamente el tema de la sociedad informacional, el cambio de las comunicaciones y el desarrollo biotecnocientífico. Estamos en un momento de explosión de datos, donde la dirección de protección de datos personales pasó a formar parte de la agencia de acceso a la información pública, donde entran muchos cambios, entran en tensión muchos conceptos sobre privacidad que están vinculados con la información pública. Todo esto es muy importante porque si bien comenzó después de la segunda guerra mundial,

ahora los cambios son acelerados, y como dice Gilbert: estamos frente a cambios que son de una gran profundidad que implican cambios de la subjetividad de las personas con unos ritmos acelerados, y la consciencia del alcance de los cambios que todavía no la tenemos y no se saben. Entonces estamos frente a un

El concepto que usamos de datos sensibles está totalmente vinculado con el tema de la privacidad

momento de muchos cambios, por eso nosotros desde la bioética tampoco tenemos respuestas y los Estados vienen muy lentamente con las leyes porque tampoco pueden legislar sobre cosas que todavía no saben. Nosotros pasamos a nivel científico, desde una etapa donde antes de la 2da Guerra Mundial se creía en la neutralidad valorativa, y se hacían investigaciones en personas vulnerables; a una etapa en donde comenzamos a ver después de la segunda guerra mundial, el desarrollo de la **tecnociencia**. La técnica fue tan importante que hoy hablamos de tecnociencia, hoy la técnica sin la ciencia no podría funcionar. Junto con el **Código de Nuremberg**, aparece también la **Declaración Universal de los Derechos Humanos** y con ella viene el artículo 12 en el que aparecerá el tema de los **datos sensibles**: nadie será objeto de injerencias arbitrarias en su vida privada, su familia, su domicilio, su correspondencia ni de ataques a su honra o a su reputación, toda persona tiene derecho a la protección de la ley contra tales injerencias o ataques. El concepto que usamos de datos sensibles está totalmente vinculado con el tema de la **privacidad**. Y surge a partir de este artículo que los Estados comienzan a tener primacía en este tema, porque se utilizaron datos públicos como censos para matar personas de origen judío. Esto dio lugar a la aparición de este artículo. Después de la 2da Guerra Mundial aparecen dos artículos éticos internacionales muy importantes, que fueron El código de Nuremberg y esta declaración.

Estamos en un momento de muchos cambios, hablando de una sociedad global donde los dos ejes fundamentales son justamente el tema de la sociedad informacional, el cambio de las comunicaciones y el desarrollo biotecnocientífico. Estamos en un momento de explosión de datos, donde la dirección de protección de datos personales paso a formar parte de la agencia de acceso a la información pública, donde entran muchos cambios, que entran en tensión muchos conceptos sobre privacidad que están vinculados con la información pública.

Volviendo un poco atrás, nosotros estamos en una situación donde vivimos en una sociedad capitalista donde tenemos temas de **biovalor**, donde hay mutaciones en la política de la vida y donde hay un desarrollo desde el punto científico técnico que tiene que ver con la **molecularización**. Hemos pasado desde lo que era el gen de una unidad de herencia al gen como unidad de desarrollo y esto ha implicado un cambio ontológico y epistemológico en todas las ciencias porque hoy hay un laboratorio molecular en el Hospital Eva Perón, pero también tenemos un laboratorio de criopreservación que trabaja con técnicas moleculares. En el Museo Lullailaco, que trabaja con las Ciencias Sociales, están trabajando en lo arcogenético sobre el tema de cómo era la tuberculosis y si no habrá una tuberculosis en América que no fue traída justamente por los conquistadores. Esto es un tema muy importante porque se están produciendo cambios que todavía nosotros no nos hemos despertado. También lo digo porque yo he sido parte de la Comisión de Biobancos del Ministerio de Ciencia y Técnica que hoy estamos integrando uno común con el Ministerio de Salud, donde hemos trabajado desde el año 2010 sobre el tema de los biobancos, hemos creado unas recomendaciones que son las que están colgadas en la página del MinCyT y habla sobre estos temas. En el año 2016 aparecieron dos guías, vinculadas al tema de cómo manejar los biobancos. Esto es muy importante a la hora de qué hacemos con los datos sensibles, con los consentimientos informados y nos encontramos muchas veces con interrogantes sin respuesta.

Son cambios demasiado acelerados y todavía no pudimos ponernos a pensar en muchas cuestiones que hacen a los consentimientos informados, y que la bioética y la ética de la investigación se tiene que ocupar no solamente del consentimiento informado. Hoy lo que planteaba Patricia, ¿No será mejor que la comunidad participe en la decisión que se haga con esa investigación? ¿No será que a lo mejor ellos tienen que estar antes no sólo con el representante de la comunidad? Acá hay cuestiones que están en tensión porque justamente los cambios globales de la ciencia y la tecnología están produciendo esos cambios.

Los datos sensibles son datos personales que pueden producir por su naturaleza o su contexto, trato discriminatorio a su titular, como datos étnicos, opiniones políticas, convicciones religiosas o morales, afiliación sindical, información referente a la salud o la vida sexual, entre otras

El concepto de Biobanco que trajo Inés es fundamental porque lo más importante que tienen las muestras biológicas es la información. Entonces, ¿qué es realmente un dato sensible? en realidad son datos personales que pueden producir por su naturaleza o su contexto, trato discriminatorio a su titular, como datos étnicos, opiniones políticas, convicciones religiosas o morales, afiliación sindical, información referente a la salud o la vida sexual,

entre otras. Nuestra ley solamente refiere a que los datos sensibles son tal cosa, pero lo que tiene en particular la definición anterior es que tiene que ver con el trato discriminatorio, la afectación que puede sufrir la persona por

el dato sensible. Por eso muchas veces, ahora que estamos en la época del *Opendata*, los datos abiertos pueden servir para llegar a la privacidad de las personas. Nosotros cuidamos mucho el consentimiento informado pero por otro lado se está produciendo esta explotación de información en donde llega la información del paciente por otra vía, que nosotros rigurosamente y celosamente estamos cuidando en los consentimientos informados.

En Argentina tenemos muchos tipos de biobancos. Esta clasificación la hizo Cambon-Thomsen, desde el punto de vista académico, biotecnológico que son las líneas celulares, en lo académico nosotros tenemos el Museo Lullaillaco que es un biobanco que trabaja en ciencia que tiene que ver con la paleopatología, con la arqueología, la antropología, estudios clínicos como el que acaba de presentar recién que viene de los viejos servicios de patologías donde se guardaban los tacos, hoy es un biobanco. Tenemos el famoso caso del **biobanco de Abuelas de Plaza de Mayo**, y lo quiero traer porque justamente acá la ciencia prestó un servicio muy importante. Sin el reconocimiento, sin la participación de los científicos, hubiera sido imposible que las familias hubieran recuperado a sus nietos. La ciencia lo hizo y aquí se crea el índice de abuelidad. ¿Quiénes estuvo atrás de esto? la comunidad, las Abuelas de Plaza de Mayo, se crea también el equipo argentino de antropología forense y lo quiero traer porque es meritorio. Gracias a la ciencia que colaboró con la comunidad es que se logró lo que hemos logrado y que somos modelos en el mundo.

El Museo Lullaillaco se crea en el 2007, lo interesante es que el antecedente de los biobancos son los museos, ahí empezaron las colecciones científicas. Ese es, de alguna manera, el origen del biobanco, las primeras colecciones fueron hechas acá, tanto para la ciencia como para la docencia.

Cuando hoy hablaba de datos sensibles y cómo ha evolucionado la ciencia, recordemos que en la antropología y la arqueología se mostraban a las personas, los pueblos indígenas como si fuesen fósiles, eran las personas mismas los datos sensibles. Hoy se están trabajando sobre las momias, pero en ese momento en el siglo pasado (1930) nosotros teníamos a las personas mismas porque eran lo más cercano a los fósiles y esto era lo que decía la ciencia: era posible hacer esto porque era un dato científico.

Tenemos que valorar, desde la bioética y la ética de la investigación y los derechos humanos, que hoy logramos, gracias a esto, haber avanzado en muchas cuestiones como las que les acabo de mencionar. Después que comenzaron a tener más vigencias, las personas como estos pueblos, comienzan a ser respetados en sus derechos.

Tenemos que valorar desde la bioética y la ética de la investigación y los derechos humanos que hoy logramos, gracias a esto, que hayamos avanzado en muchas cuestiones

¿Qué son las **representaciones sociales**? ¿Qué representan las **muestras biológicas**? Tal vez para los investigadores representan la oportunidad de descubrir una cuestión que tiene que ver con la enfermedad, que nos puede servir hoy para resolver un tema de salud. Sin embargo, para los pueblos originarios significan seres sagrados, entonces acá también tenemos un dato

sensible cuando aplicamos la ciencia. Es muy interesante ver cómo ha evolucionado la ciencia de antes a lo que tenemos hoy y que a veces los cambios no los podemos ver, estamos muy preocupados en el día a día y en perspectiva histórica cuando vemos todo lo que hemos avanzado es increíble dónde estamos parados. A pesar de todos los interrogantes que tengamos en la actualidad.

Se trabajó mucho tiempo, mucha gente comprometida por voluntad, mucha gente del biobanco que estuvo trabajando muy fuerte tratando de construir unas recomendaciones que sirvieran para todos los biobancos de la República Argentina. Aquí están los desafíos que tienen que ver con la cuestión de tensión del incremento del flujo de datos en forma exponencial. Existen mayores riesgos de seguridad informática teniendo en cuenta la información que circula, se extrae y se comparte. Existe una frontera difusa entre privacidad e información pública que dificulta su reglamentación, el derecho al acceso de la información pública genera colisiones con otros intereses jurídicamente tutelados, en particular con el derecho humano fundamental de protección de datos personales.

La conclusión es que se deben establecer criterios y acciones que contemplen los cambios de paradigma, que estamos justamente en esto, que recuperen la dimensión ética de lo público. Las representaciones sociales deben ser tomadas en cuenta, detrás de un biobanco hay muestras biológicas humanas de población con derechos a participar y acceder al bien común de la ciencia. Respecto a la diversidad genética y cultural, exige la conservación de esa diversidad comprendiendo la existencia ineludible de conflictos empíricos en todo lo viviente, individuos, grupos, especies apuntando encontrar vías de equilibrio, que es un poco lo que tiene que ver con la bioética.

Detrás de un biobanco hay muestras biológicas humanas de población con derechos a participar y acceder al bien común de la ciencia

A continuación, va a hablar el Dr. Gustavo Sevillever, Doctor en Medicina de la UBA, Jefe de laboratorio en neuropatología del FLENI, Director de investigación y docencia de FLENI, Presidente del Comité de Bioética de la misma institución, Director del Banco de Cerebros, y Miembro de la Comisión Asesora en Terapias Celulares y Células Madres del Ministerio de Ciencia y Tecnología e Innovación Productiva. Nos va a hablar sobre *bigdata* vinculado a un modelo de banco de cerebros en el ámbito privado.

Gustavo Sevillever
Director del Depto. de Docencia e Investigación del Fleni

Hola, buen día a todos y gracias por la invitación. El enfoque va a ser un poco diferente a lo que hemos escuchado hasta ahora. Quería compartir con

ustedes algunas experiencias que tienen que ver con un banco de cerebros y un biobanco en general.



El **banco de cerebros** en un punto para nosotros como institución asistencial, tiene que ver con la práctica de la autopsia, fue una práctica que comenzó en el renacimiento. Probablemente haya comenzado mucho antes, pero lo primero que sabemos es que Juan Bautista Morgagni fue fundamental para las causas de las

enfermedades basados sobre todo en la anatomía: El estudio post-mortem (y de ahí surge la famosa frase, que sigue hasta nuestra época, que la muerte enseña lo que la vida oculta). Probablemente las autopsias o el estudio anatómico de la enfermedad aparecieron poco antes de Morgagni. Este cuadro clásico de la creación del hombre y esta imagen que es la imagen de Dios con el índice que visualizamos en la diapositiva, si uno la mira con un poco de suspicacia, ve que es un corte cerebral clásico, puesto en la pared de la capilla Sixtina, así que podemos llegar a pensar que este es un mensaje que nos deja Miguel Ángel, mensaje humanista, que si uno quiere ir más allá piensa que el cerebro es divino o lo divino de lo humano está en el cerebro o lo cerebral de lo divino está aquí, cualquiera de las opciones uno es libre para elegir. La imagen del cerebro la teníamos ya reflejadas en estas paredes en medio del renacimiento. Sin duda Miguel Ángel y Leonardo tenían un conocimiento anatómico que solamente se puede tener a partir de la práctica de las disecciones que en aquellas épocas oscilaba entre el pecado y el delito. Si bien, algunos artistas les era permitido casi secreta, la práctica de la autopsia, o sea del estudio de la disección de los tejidos humanos, era algo que tenía que ver con un pecado y también con un delito secular.

Pasamos a **Paul Broca**, que fue el primero que trató de unir lesiones específicas en el cerebro, observadas en autopsias, con signos clínicos, básicamente con la fasci. Pero lo que le pasó a él, como a muchos otros, que es la presentación inicial de uno de los trabajos más importantes que hay, que relaciona por primera vez una lesión con una clínica, más allá de la fasci, una lesión en un lugar del cerebro con la clínica. No le llevaron mucho el apunte en la academia de ciencias francesa.

A principios del siglo XX, en ese momento la **anatomía** parece ser el explicador de muchos de los aspectos de la ciencia. La morfología, si tomamos el cuadro famoso "La lección de anatomía del Dr. Nicolaes Tulp" de Rembrandt, hasta entonces la anatomía parecía ser el hermano grande de la ciencia o de la biomedicina. En la anatomía estaban las claves de la

enfermedad y de algunos aspectos que exceden a la enfermedad, las claves de la genialidad, y la clave de las conductas. Reproduciendo así un poco el problema que tiene la neurociencia, que va desde la molécula hasta a sociedad, hasta la conducta, y que a veces le es difícil poder entender la globalidad de lo que estudia con los recursos y herramientas que son válidos solamente para un nivel. Eso es una enseñanza para todo lo que hacemos algo vinculado a las neurociencias, es un trabajo que muestra los estudios antropométricos en algunos cráneos, de algunas personas famosas y la conclusión de esto es Lombroso. A través de datos morfométricos, del tamaño del cráneo, tiene posibilidades de definir el precriminal, que es aquel que en base a las medidas de Lombroso va a cometer un delito, por lo tanto, metámoslo preso lo antes posible porque vamos a evitar que cometa ese crimen. Si el centímetro estaba mal calibrado, ese era otro problema.

Broca, lo que hacía con la neurociencia del siglo XIX, era pesar los cerebros, esperaba en el lecho de muerte de los señores famosos y les extraía el cerebro, y su única herramienta era la balanza, no había estudios citológicos, no había estudio microscópico. Pesaba los cerebros y de ahí surgió la teoría de que el peso del cerebro tenía que ver con la inteligencia, él hacía una especie de ontofilogenética que decía, los animales más pequeños tienen cerebros más pequeños, los animales más grandes tienen cerebros más grandes, por lo tanto, la inteligencia tiene que ver con el peso por kilo del cerebro y hay toda una serie de teoría misógina basada en esas observaciones del siglo XIX.

Pasamos a otro cerebro famoso que es cerebro de **Lenin**, cuando él tiene una serie de accidentes cerebro vasculares a principio de los años 20, con un enorme impacto político en lo que era la primera revolución socialista del planeta. Se va agravando progresivamente y finalmente cuando muere le quitan el cerebro y el politburó llama a los dos neurocientíficos más importantes de la época, que eran un matrimonio, **Oskar y Cecile Vogt**, para que estudien el cerebro de Lenin, y para que encuentren de manera científica la esencia del socialismo, que estaba en algún lugar de las capas corticales de Lenin, entre la quinta a la séptima y que ese conocimiento podría ser después aplicado en gran escala. Flor de tarea que tenían Oskar y Cecile, la historia es muy cómica, porque ellos querían hacerlo en su estudio de Berlín que era extraordinario, el politburó quería que lo hicieran en Moscú donde no tenían los elementos ni tampoco las ayudas. El cerebro fue seccionado de manera sistemática y hay más de mil ochocientos cortes histológicos, era un secreto de estado. Vogt trató de hacer estas microfotografías enormes sobre la corteza y las distintas capas de las cortezas. Básicamente lo que Vogt hizo es hacer análisis de la corteza y presupone que la esencia del socialismo está entre la cuarta y la quinta capa cortical, porque él describe unas neuronas grandes que probablemente sean las piramidales y una capacidad asociativa que él refiere que esas neuronas son y lo llama un atleta intelectual. Y esto a mi me parece muy interesante, porque Vogt era el neurocientífico más importante de la época y tenía una tarea por delante, que estaba muy lejos, si es que es posible, de las herramientas que contaba. A partir de la neuroanatomía, incluso sofisticada, la pregunta no se podía contestar con los recursos que tenía en esa época. Eso me parece que es una enseñanza para

todos. Pero hubo un beneficio que fue la creación del primer Instituto de Investigación del Cerebro de Moscú, y se basaba en lo mismo, en conseguir los cerebros de los famosos y estudiarlos. Está el **cerebro de Pavlov**, el **cerebro de Kórsakov** y toda una serie de señores importantes rusos que morían y se les extraía el cerebro para ver cuánto pesaban y donde estaba la clave de su genialidad. O sea que el cerebro de Lenin posibilitó el inicio del desarrollo de las neurociencias formales, por lo menos las morfológicas, en la entonces Unión Soviética.

Pasamos unos años adelante y entramos en otro señor famoso que tuvo una historia que también tuvo que ver con su cerebro post-mortem. Cuando **Einstein** muere, en Princeton, no tenía una estructura médica como la que tiene ahora, era más una universidad de física. El patólogo y colega, **Thomas Harvey** que era un ilustre conocido, se dio cuenta que estaba ante una oportunidad histórica, poder analizar el cerebro del mayor cerebro del siglo XX y sacar una conclusión. Entonces, en aquel momento el hijo no lo dejó, él robó el cerebro, se lo llevó y andaba por EEUU con una especie de frasquito de plástico con el cerebro adentro. Lo estudió y prometía hacer artículos y notas, con unos cortes y conclusiones que hoy las mira uno y son delirantes. Decía que había más glía que neuronas y que eso tenía que ver con la genialidad. La verdad es que Einstein era hipertenso, se murió de la ruptura en la aneurisma de aorta, tenía más de setenta y pico de años, el cerebro de Einstein en ese momento no era el cerebro de Einstein a los 22 años cuando publicó los cuatro artículos que cambiaron para siempre la historia de la física del planeta y que le valieron el Premio Nobel. Y que no había opérculo, lo cual es mentira, había opérculo, que el giro cíngulo era distinto y era mentira, no es distinto. Y había encontrado algunas anomalías del lado derecho, y en realidad la explicación es que Einstein era violinista, y los violinistas tienen una situación especial que, aunque sean diestros tienen que desarrollar muchísimo la habilidad de la mano izquierda, y lo que tenía su cerebro revelaba su condición de violinista más que su condición de genio de la física. De nuevo es una historia del aprendizaje.

Nosotros tenemos 6mil millones de neuronas y cada una puede tener hasta 15mil conexiones.

Salió en el 2013 un análisis un poco más profundo de las fotografías que existen de los cortes del cerebro de Einstein, y son cerebros que uno diría: yo no puedo ver a través de un microscopio la genialidad de Einstein, está fuera de mi alcance cognitivo, no sé por qué esas células y esas neuronas dieron lugar, y está bien que no lo sepa

por la complejidad de un cerebro tan enorme. Nosotros tenemos 6mil millones de neuronas y cada una puede tener hasta 15mil conexiones, mirar un preparado histológico parece ser como si uno pretendiera entender Francia a partir de la historia del queso, va a tener alguna aproximación, pero seguramente a Molière no lo va a poder entender a partir de Camembert.

Un trabajo muy interesante de un anatomista de Harvard, que concluye algo que les quería traer. La búsqueda de marcadores anatómicos macroscópicos de la grandeza va a continuar, estoy seguro, pero sospecho que va a continuar a ser tan poco productiva como ha sido en el pasado. Y esto creo

que es un poco la enseñanza, la neurociencia de las celebridades, no vamos a llegar a nadie estudiando el cerebro de los famosos y lo hacemos porque le da cierto brillo y en esta cultura de las *celebrities* no vamos a hacer nada con el cerebro de quien fuere porque probablemente nuestros recursos no pueden entender el tipo de pregunta que nos llevarían eventualmente a estudiar esos cerebros.

Los bancos de cerebros no son muy distintos de lo que se ha expuesto hasta hoy. Las cosas que uno hace, recolectar, guardar y eventualmente distribuir, específicamente en el cerebro, es guardar la mitad congelada a -80 y la otra mitad si no hay lesiones focales, es estudiarla completamente, hay un componente diagnóstico en el banco de cerebros, tratar de llegar al diagnóstico de qué tenía en vida el paciente, los cortes histológicos.

Es notable pero la prensa tiene cierta pasión por la palabra, banco de cerebro. Repetimos siempre lo mismo, pero año a año salen en la prensa sobre el tema de los bancos de cerebro. Tenemos el auspicio de la Sociedad Neurológica y la Sociedad de Patología, en "Nature Reviews Neuroscience" salió hace unos años todos los bancos de cerebros que hay en el mundo, el clásico desconocimiento del hemisferio norte sobre la Argentina, el nuestro parece estar en Bahía Blanca, pero les juro que está un poquito más arriba, es el que está en Buenos Aires, el de São Pablo es el más importante de América Latina.

Tuvimos un sesgo, porque queríamos hacer un banco representativo de lo que pasa desde el punto de vista de la anatomía patológica en los cerebros de la neuropatología, y en realidad tenemos una especie de servicio diagnóstico de casos difíciles. Eso es inevitable, el primer diagnóstico de **síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker** en Argentina, se hizo en el banco cerebro, es la variante hereditaria de la enfermedad de la vaca loca y algunas otras demencias frontotemporales o casos hereditarios raros que hemos tenido la oportunidad y la suerte de poder diagnosticar, pero nos da un balance un poco desigual por este sesgo. Tenemos muchos más casos raros que convencionales.

Estamos trabajando con el Instituto Hawkins, en el estudio del envejecimiento, también con los dos grandes ensayos multinacionales de Alzheimer, el Adni y la variante genética que se llama Dianne. Hoy la ciencia es una experiencia colectiva, hace mucho tiempo. Uno de los ejemplos más interesantes fue el estudio de las monjas, sobre hermanas de reclusión que permitieron ser estudiadas toda la vida cognitivamente y al fin de sus vidas donaban sus cerebros, y fue un estudio que dio una enorme cantidad de información sobre las relaciones entre la enfermedad Alzheimer y las alteraciones vasculares. Un estudio importantísimo basado esencialmente en el banco de cerebros, pero con datos clínicos que validaban la morfología.

El tema hoy de la *bigdata* me parece fundamental, hoy la ciencia está atravesada por los métodos convencionales que generan datos en la ciencia, pero por los métodos no convencionales que, los que tratamos de entender la medicina, a veces nos resultan incómodos. Por ejemplo, nosotros estábamos formando parte de uno de los ensayos de Alzheimer para ver qué

paciente con alguna alteración de memoria va a desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Parte del estudio es analizar, por supuesto con consentimiento, las cosas que el paciente sube a las redes sociales. Hay algún estudio de *bigdata* hecho por una computadora que permite predecir la evolución hacia la enfermedad Alzheimer en base a lo que el paciente sube a su red social, básicamente Facebook. Parece impresionante, pero lo puede predecir en algunos casos con mayor precisión que los biomarcadores o que los estudios de resonancia magnética. Este tipo de información de los pacientes, de sus familiares, los datos generados de manera no convencional y anómala deben ser incorporados a la comprensión de la evolución del paciente, eso es una tarea difícilísima, pero indispensable es la manera que tenemos de ganar información útil sobre estos pacientes y otros pacientes, e insertarlo con lo que conocimos convencionalmente. Esta esa conciliación entre lo que sabemos o generamos convencionalmente y lo no tan convencional, creo que es una de las tareas que tenemos por delante. Una resonancia magnética funcional genera 30 gigas por paciente y solamente la funcional, le agrego el resto. O sea que, el mouse tiene 71 millones, la mosca 135 mil neuronas, el macaco 6 mil millones y nosotros como les decía 86 mil millones. Los estudios generan una enorme cantidad de datos en almacenamiento y manejo de estos datos, esta vez más complicado y es uno de los desafíos que tiene la ciencia por delante: transformar este ruido en datos y **transformar los datos en información**, que es a veces lo más difícil.

Los estudios generan una enorme cantidad de datos en almacenamiento y manejo de estos datos, esta vez más complicado y es uno de los desafíos que tiene la ciencia por delante: transformar este ruido en datos y transformar los datos en información, que es a veces lo más difícil.

Los estudios de conectómica y la correlación con la neuroanatomía convencional, hoy podemos ver con un estudio de resonancia cómo se conectan los distintos lugares del cerebro - el cerebro es un órgano de conexión-. O sea, nosotros estábamos acostumbrados a que la lesión está acá y la estudiamos con un grado de profundidad, pero si bien la lesión está "acá" allí hay efectos y es una especie cortocircuito por el cableado que tiene el cerebro.

Un dato curioso es nuestra propia capacidad para comprender el volumen de los datos. Los sistemas cada vez producen más datos, entonces nosotros tomamos decisiones en base al fenotipo clínico con nuestra limitada capacidad de análisis, pero hoy todas las técnicas que tenemos nos dan información que es varios órdenes de magnitud superior a lo de nosotros podemos manejar. Por eso es esencial contar con **recursos informáticos de manejo de datos** de este nivel que superan con mucho nuestra capacidad. Esto no pasaba en la época de nuestros maestros, todos tomaban decisiones, a veces muy acertadas, en base a un número reducido de datos. Esto ya no existe más, y este probablemente sea el desafío mayor que tenemos por delante. Por eso me gusta siempre terminar con esta

La ciencia no es más un hecho individual, sino que es un hecho colectivo inexorable. La comprensión y la comunicación entre los actores son fundamentales 0

imagen que es Babel, por lo menos la representación de Pieter Brueghel, en el renacimiento, Babel es como un mensaje de que ninguna actividad importante trascendente para la raza, para la especie, para este lugar que tenemos sobre la Tierra, es posible si no podemos diseñar un lenguaje común entre todos que nos permitan entendernos. Y hoy como empecé diciendo, que la ciencia no es más un hecho individual como podría ser Darwin, el propio Einstein o Galileo o Descartes, sino que **es un hecho colectivo inexorable**. De la misma manera la comprensión y la comunicación entre los actores son fundamentales. Hoy hay cada vez más, la multidisciplina es cada vez más, hoy en un hecho médico, en un hecho de investigación, en un programa, hay médico, bioquímico, moleculares, antropólogo, ceticista, de todo, políticos, reguladores, es cada vez más. Entonces ese desafío que tenemos por delante es de la generación de **lenguajes comunes** que sirvan para el conocimiento y en última instancia lo que somos médicos, para nuestros pacientes.

Para finalizar, vamos a escuchar a la Dra. Ana Palmero, que es Abogada, egresada de la UBA, especializada en bioética, actualmente es responsable del área de ética en investigación de la Dirección de investigación para la salud del Ministerio de salud de la Nación, y coordinadora del comité nacional asesor de ética en investigación del Ministerio de salud de la Nación, y de las comisiones asesoras del comité, entre ellas la comisión técnica asesora en biobancos. Nos va a hablar sobre el marco regulatorio para el manejo de muestras biológicas. –

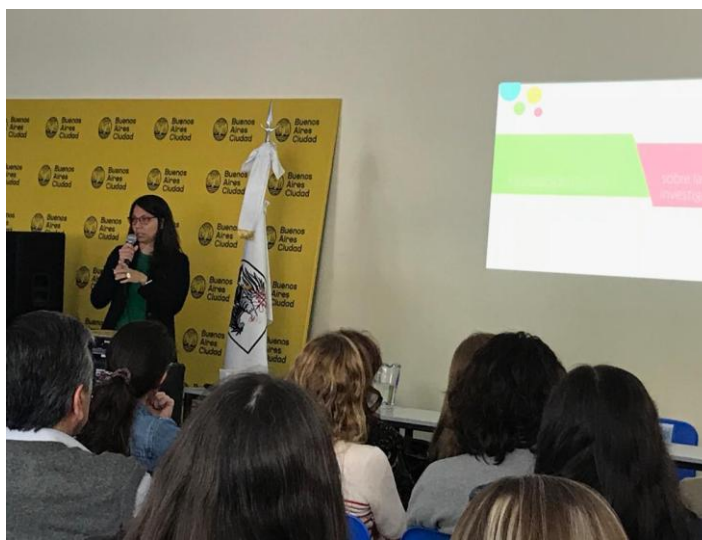
Ana Palmero

Coordinadora del Comité Nacional de Ética en Investigación

Bueno, Buen día.

En este caso, me pidieron que hable de la regulación sobre el uso en muestras biológicas en investigación, pero como vieron, hay un gran cambio en lo que es el uso de muestras e investigación y aparece este nuevo actor específico que es el biobanco con fines de investigación. ¿Al día de hoy que es lo que tenemos formalmente como regulación existente?

Por un lado tenemos la resolución 1480, que es la que todos conocemos, la



guía para investigación en seres humanos de Ministerio de Salud. Y localmente los que se explayaron más sobre este tema, acá en CABA está la regulación de la Ley 3301 que es la Resolución 594, que regula lo que son estudios epidemiológicos y dentro de esos aspectos regula el uso de muestras biológicas. Y también en la Provincia de Buenos Aires hay un dictamen del 2011, del Comité de Ética Central que también se explaya sobre este tema. ¿Qué se establece en estas normas específicamente? es sobre los requisitos que tiene que tener el **consentimiento informado**. Nos habla de cuándo se usan esas muestras dentro de una investigación o si se van a utilizar como un subestudio. En los requisitos del consentimiento informado, más allá de lo que pedimos siempre, se pide que se aclaren los **usos posibles**, acá se habla de específicos o futuros. El destino de las muestras al final del estudio, la no comercialización de estas muestras. Y con respecto a los usos futuros, simplemente lo que dice es que exista un consentimiento informado previo que lo haya previsto, en dónde se diga cuáles serían los usos futuros (lo cual es bastante complejo) dónde, cómo y por cuánto tiempo se van a

Respecto a los usos futuros, simplemente lo que dice es que exista un consentimiento informado previo que lo haya previsto, en dónde se diga cuáles serían los usos futuros dónde, cómo y por cuánto tiempo se van a almacenar estas muestras y que el participante tiene derecho a decidir sobre sus usos futuros.

almacenar estas muestras y que el participante tiene derecho a decidir sobre sus usos futuros en el sentido de si quiere retirar su consentimiento, si quiere que se destruyan las muestras o la disociación.

En estas normativas que tenemos hoy en día, aparecen como actores en el uso de muestras simplemente: el **investigador**, el **patrocinador**, si es que lo hay y el **participante** (que todo el tiempo hablamos de participante y

no de donante) y aparece el investigador como responsable de la protección de todos estos derechos del participante. Específicamente en la 1480 dice que las condiciones bajo las cuales los investigadores tendrán que contactar a los participantes para solicitar la autorización adicional, o sea es como que el almacenamiento de estas muestras quedó fuera del alcance de estas regulaciones. Y cuando habla de biobancos simplemente se menciona el biobanco que era anónimo, no personalizado, que es un poco lo que decía Inés, bastante en el pasado. Entonces, surgen ciertas cuestiones, sobre todo para los comités de ética cuando tienen que evaluar los estudios, los subestudios que están viniendo de muestras biológicas. ¿Cómo hacen? ¿Qué evalúan? ¿Qué solicitan en los consentimientos informados? ¿Alcanza solamente con eso, aunque nos digan bueno o no estar almacenadas en Massachusetts por 15 años y si usted quiere llame acá? ¿Alcanza eso para proteger a la persona? Entonces ¿Qué sucede cuando se almacenan las muestras, en el caso de que se almacenen, junto con los datos relacionados? Que como decía Inés, eso es lo que está sucediendo y eso es lo importante de los biobancos y las posibilidades que generan para investigaciones futuras. Y cuando se almacenan muestras obtenidas en diagnósticos, o de donantes voluntarios, ni siquiera en pacientes, esto no está previsto en las normativas que tenemos hoy. Las muestras biológicas no sólo provienen del

marco de una investigación. ¿Sobre quién va a recaer la responsabilidad de asegurar los **derechos** de estos donantes? Pareciera que en la investigación recae el investigador patrocinador, pero ¿Y en los casos en donde no es en el marco de una investigación? Entonces acá aparece el almacenador, este nuevo custodio (que es el biobanco) y ¿cuáles son sus responsabilidades y como va a funcionar? no tenemos nada de eso. El biobanco es un nuevo actor (y acá coincido con todos los que hablaron antes) se transforma en una cuestión colectiva en donde todos tenemos que colaborar y el tema es que en nuestro país al momento no dispone de ningún tipo de regulación específica sobre los biobancos con fines de investigación. Como decía tanto Inés como Liliana, están trabajando en una comisión desde el MynCit desde el año 2010, en la que empezaron a trabajar todo lo que es la regulación, desde los aspectos técnicos hasta los aspectos éticos. Y desde el lado de salud, no sabíamos nada ni de su existencia ni de que ellas estaban trabajando. Por eso, desde el Ministerio de Salud, desde el Comité Nacional se armó una Comisión de Biobancos y ahí tomamos contacto con ellas y vimos que tenían un montón de cuestiones ya elaboradas y trabajadas. Y decidimos aunar fuerzas, sobre todo en este momento donde ninguna tenemos recursos. Vamos a poner la cabeza para tratar de organizar una regulación en estos puntos.

El biobanco es un nuevo actor (y acá coincido con todos los que hablaron antes) se transforma en una cuestión colectiva en donde todos tenemos que colaborar y el tema es que en nuestro país al momento no hay ningún tipo de regulación específica sobre los biobancos con fines de investigación

Esto no es algo que nos sucede sólo a nosotros, no está sucediendo solamente en Argentina, esto está sucediendo en el mundo, se está empezando a regular. Los países de altos ingresos, obviamente ya tienen sus regulaciones y sus pautas y empiezan a ver. Y el tema es que esto hay que aplicarlo acá, por un lado, en las CIOMS¹ aparecieron pautas específicas relacionadas a lo que es el uso de muestras, y ya habla directamente del uso de muestras y datos relacionados, porque eso es lo que generalmente se hace y es lo que serviría para poder realizar después estudios.

En Helsinki también, la Asociación Médica Mundial hizo una declaración, suponemos que en la nueva modificación seguramente agregaran. En la comisión estamos trabajando con estas pautas y los puntos que fueron surgiendo, pero como todas pautas y como todos sabrán son la simple guía, después hay que aplicar y ahí donde aparecen cuestiones y en estos aspectos vamos a ver que cuestiones éticas surgen varias.

Los puntos claves que establecen la CIOMS tienen que ver primero, la importancia y el valor, se le da un valor claro a lo que es el biobanco y la investigación que pueda surgir de los biobancos. Sobre el término biobanco, sobre su figura como guardián, ahora los vamos a ver puntualmente. Aparece la posibilidad del **consentimiento informado amplio**, esto ha dado a grandes discusiones a nivel internacional de si es permitido o no. De la importancia de

¹ Council for International Organizations of Medical Sciences

un **sistema de gobernanza**, que es esto que hablaba antes Inés, que tuvieron que establecer en su banco para que pueda funcionar correctamente. La evaluación de los comités, acá cambia el rol que va a tener el comité con el biobanco y los convenios de transferencia de materiales, que hoy en día no hay criterios específicos y acá es donde se están perdiendo todos los beneficios y posibilidades de acceso a resultados y a créditos.

La CIOMS arranca en esta pauta reconociendo el valor de los biobancos para permitir investigaciones mediante

correlación de datos, genéticos, ambientales, ocupacionales y de salud. Es muy amplia la información que cuentan de la persona, no es solamente la muestra, tienen hasta datos genéticos que quizás esto es lo más importante y lo que más complejidades éticas ha generado. Como el término biobanco es muy amplio, ya que no solamente hablamos desde el biobanco de una institución grande, sino que también

La CIOMS reconoce el valor de los biobancos para permitir investigaciones mediante correlación de datos, genéticos, ambientales, ocupacionales y de salud (...) aparece esta figura del biobanco como guardián, es el responsable no solamente de la calidad de ese material sino también del resguardo de los derechos de los donantes.

habla de cualquier tipo de colección sistemática, dice que puede referirse tanto a grandes biobancos poblacionales como a pequeños biorepositores de muestras biológicas en laboratorios. Cualquier colección sistemática que tenga muestras con datos relacionados pasa a ser un biobanco. Y aparece esta figura del biobanco como guardián, es el responsable no solamente de la calidad de ese material sino también del resguardo de los derechos de los donantes. Incluye en este apartado lo que es la posibilidad de tomar un **consentimiento informado amplio**, acá es importante cuando se habla en inglés es *broadconsent*, no es un consentimiento general que uno podría dar, dono mis notas para que investiguen cualquier cosa, no es un consentimiento sin restricciones. Lo importante de este consentimiento, es que uno está donando para que se guarden esas muestras características para que se usen al futuro en investigaciones. Ese es el fin por el cual uno dona. ¿Qué es lo que pide que tenga este consentimiento a futuro? que se explique la finalidad biobanco, las condiciones y duración del almacenamiento, la comunicación del donante con el biobanco, cómo se le va a informar sobre estos usos futuros, qué es lo que se le va a decir. Los usos previsibles de las muestras y datos. Esto sí se puede llegar a saber, el tipo de investigaciones que realiza se biobanco. El tipo de uso, si esas muestras van a ser utilizadas por el gobierno o si van a ser comerciales.

La posibilidad de obtener hallazgos que no hayan sido solicitados y cómo se comunica si el donante lo desea. Este es un punto importante, y es importante explicar que el consentimiento informa, que esa donación no tiene que ver con investigaciones que vayan a llevar a beneficios individuales, muchas veces esto se presta a confusión, que la persona dona y después le van a dar información específica sobre sus problemas de salud. Pero puede llegar a pasar que se obtienen hallazgos incidentales a partir de esa muestra y bueno acá empieza la pregunta de ¿qué es lo que se informa o no se

informa y cómo se hace? ¿Cómo se maneja esa información? Sobre todo cuando son cuestiones genéticas. La revocación y la posibilidad de que se destruyan esas muestras que se donaron. ¿Cuáles son las reglas de acceso al biobanco? ¿Cómo los investigadores acceden a esas muestras que están almacenadas en el biobanco? Lo más importante del consentimiento informado, en este punto donde no sabemos para qué van a ser utilizadas, tienen que ver con una cuestión de transparencia, de dejarle claro a la persona cuáles son las posibilidades de su uso demuestra, quién va acceder a eso y cómo se va a cuidar su muestra para poder **respetar sus derechos**.

¿Qué dice la CIOMS? Que este sistema de consentimiento amplio ha

Lo que pide la CIOMS es que para que todo esto que le decimos se cumpla, los biobancos tienen que tener un sistema de gobernanza. Esto tiene que ver con la reglamentación, con los procedimientos operativos, ya tiene que estar establecido de antemano para que cuando uno hace consentir a la persona realmente pueda cumplir con todo eso

generado muchas repercusiones, en el sentido en que nos corremos de esta idea del específico, donde le decimos claramente para qué se van a utilizar o para qué se lo está invitando, cuál es la investigación que se va a desarrollar. Lo que pide es que para que todo esto que le decimos se cumpla, los biobancos tienen que tener un **sistema de gobernanza**. Esto tiene que ver con la reglamentación, con los procedimientos operativos, ya tiene

que estar establecido de antemano para que cuando uno hace consentir a la persona realmente pueda cumplir con todo eso. ¿Cómo lo informamos? ¿Cómo lo recontactamos? ¿Cómo evaluamos si realmente ese estudio está relacionado con lo que la persona dijo que sí? Entonces, para el sistema de gobernanza la CIOMS se va a puntualizar sobre todas las cuestiones éticas, no entra tanto en lo técnico. Lo que si pide es que se reglamente el biobanco como: o pertenece a una institución o tiene personería jurídica, no puede ser algo independiente que anda por ahí, y quién es la persona responsable de ese biobanco. ¿Cómo se controla la calidad del material? en términos generales ¿qué tipo de investigación van a realizar? ¿Quién y cómo puede tener acceso a los materiales para investigación futura? Quiénes van a revisar las propuestas de investigación, esto es importante, el biobanco tiene que tener una vinculación con un comité o si son varios tiene que estar predeterminado quiénes son los comités que van a evaluar. ¿Cómo va a ser el proceso de consentimiento informado y cómo se va a revocar? ¿Bajo qué circunstancia sería necesario comunicarse nuevamente con los donantes? ¿Cuál va a ser el procedimiento en el caso de casa hallazgos incidentales? ¿Cómo se comunican, cómo se manejan, se va a necesitar asesoramiento?

¿Cómo se preserva la confidencialidad del vínculo entre las muestras y la identidad del donante? esto es importante porque todo lo que tiene que ver con la confidencialidad de esos datos recaen en el biobanco, no recaen ni en el investigador que pide las muestras ni en otro. El biobanco es el que cuida esa confidencialidad y el que va a tener esos datos. Cuando el investigador accede, accede a la información codificada o anonimizada. El linkeo entre la muestra y los datos lo preserva el biobanco. ¿Cuáles son los mecanismos

apropiados para mantener a los donantes informados de los resultados de la investigación? Si esto va a ser una información directa o se publicarán boletines anuales, mensuales, ¿cuál es la manera en que se va a informar?

El otro punto que es importante, que esto es algo que no está sucediendo, sobre todos los ensayos clínicos o los estudios que solemos aprobar en los comités de ética e investigación, son los **convenios de transferencia de materiales**. La CIOMS pide que cada vez que sea una transferencia de muestras, así sea de biobanco de investigadores o dentro del contexto de **colaboraciones internacionales o estudios internacionales**, que haya un convenio de transferencia donde como mínimo se fije, que se pueda identificar los materiales con un objetivo a que se puedan recuperar. ¿Cuál es el objetivo y la duración del uso?

Y lo que es sumamente importante, sobre todo para nosotros o países como nosotros, es que sucede al finalizar el uso de esas muestras. O sea, una vez autorizada a llevarse la muestras ¿Qué vuelve? Este es el punto en donde se podría fijar cuáles son los criterios y cuáles son los beneficios a los que se va a poder acceder. Se pide que se devuelva ese material, se pide que se destruya. Los resultados, la devolución de resultados, esto es sumamente importante, muchas veces se llevan las muestras, se publica fuera y no nos enteramos de nada, no vuelve nada.

Los créditos, que ha reconocido el biobanco local, que claramente figure en todos aquellos estudios que después se puedan llevar a cabo se acabó, sea acá o sea fuera. Y los beneficios, sobre todo en este momento en el que nos encontramos, donde hace falta mucha infraestructura, entrenamiento, etc., uno de los beneficios a pedir sería ese. Que haya **entrenamientos**, que se pueda dar **infraestructura**.

El último punto que es importante, el rol que juega el Comité de Ética en Investigación. Ya tiene que haber un vínculo previo del biobanco con un comité de ética en investigación que puede estar en la misma institución o no, eso habrá que reglamentarlo. El rol principal, además de evaluar el estudio que están presentando para el uso de esas muestras, es poder asegurar que el uso propuesto esté dentro del alcance acordado en el consentimiento informado que dio el donante. En el caso en que el comité considere que no está de acorde a lo que había dicho al principio en ese consentimiento amplio, se requiere uno nuevo. Acá es donde es importante ese **vínculo de recontacto**, tener previsto de antemano cómo vas a contactarlo.

El último punto que es importante, el rol que juega el Comité de Ética en Investigación. El rol principal, además de evaluar el estudio que están presentando para el uso de esas muestras, es poder asegurar que el uso propuesto esté dentro del alcance acordado en el consentimiento informado que dio el donante.

El gran revuelo que llevó esto de las muestras almacenadas en biobanco, se relacionó con el consentimiento. Esta posibilidad del consentimiento amplio es algo nuevo para todos nosotros. ¿Y qué pasa con todas aquellas muestras

que ya está almacenadas de antemano donde no hubo todo esto? Más allá de pensar lo lógico, que sería bueno, que acá hace falta una dispensa, la CIOMS lo establece como posibilidad y siempre y cuando se cumplan esos tres puntos que también dijo Patricia: que la investigación sea necesaria y no pueda llevarse a cabo sin esta dispensa, que tenga un valor social y que no existan riesgos para los participantes. En el tema de muestra los grandes riesgos tienen que ver con cuestiones de discriminación, estigmatización, sobre todo cuando se manejan datos genéticos, no puntual sino más como comunidad. Quizás una comunidad tiene determinada enfermedad y eso le puede generar determinadas estigmas o posibilidades.

Eso es todo, como verán, es muchísimo lo que tenemos para trabajar. No contamos con una normativa que nos esté acompañado en este momento y me parece que es importante que nos empecemos a entrenar y empecemos a ver dentro de cada comité cuando llega este tipo de estudios, cómo podemos evaluar y facilitar para que pueda llevarse a cabo cuidando los derechos de los participantes.

Por otro lado, les quería decir la CIOMS 2016 realmente tratan mucho de los temas que se estuvieron hablando hoy, todas aquellas tensiones que habló Patricia, muchas de ellas están reflejadas en sus nuevas pautas y me parece importante que empecemos a verlas porque hay muchos cambios que nos permitirían evaluar este tipo de estudios que están empezando a parecer.

ESPACIO PARTICIPATIVO

La ronda de preguntas inició con la Dra. Calandra: “Pertenezco a al Comité de Ética desde hace muchos años del CONICET y del IBYME. A la Dra. Palmero, por favor, ¿Hay alguna posibilidad de conseguir la **reglamentación** para los biobancos lo más pronto posible? Porque cada vez nos aparece, sobre todo que se titulan biobancos particulares en combinación con grupos de investigación serios y yo he consultado y no podemos encontrarnos con nada que nos reglamente eso. Es muy importante si hay alguna posibilidad de que se concrete algo o que se haga una reunión a todos los interesados, se participen, etcétera. Y después un simple comentario al Dr. Sevlever, ¿Usted qué piensa de los estudios, no ya del peso del cerebro, sino de los últimos años de artículos donde se expresan, se determina la expresión génica de genes, donde distintos autores por distintas situaciones normales o no normales, patológicas o no patológicas, distinguen posibles pacientes portadores de esos cerebros que tenían determinadas patologías? “

-Eso es el tema de la reglamentación, nos parece fundamental, no tenemos una Ley nacional o un marco un poco más importante, pero se está trabajando. Eso es lo que decía al principio, estamos trabajando con la comisión también del mincyt como para poder hacer algo en conjunto y que no se escapen esos puntos que quedan en el medio. La propuesta para el año que viene seguramente va a estar, ahora después qué pasa con el Ministerio no lo sabemos, pero se está trabajando activamente en que haya una reglamentación, por lo menos una recomendación que pueda servir y eso es lo que nos dan todas estas pautas internacionales que surgieron los últimos

años. La posibilidad de poder bajar eso al ámbito local. En este momento no hay reglamentación de los biobancos, están apareciendo, y nadie está controlando ni la calidad, ni nada de lo que pasa ahí adentro. -

-Bueno gracias por la pregunta, porque además viene a cuento una cosa que iba a comentar ahora, de un agregado de los biobancos. Cuando apareció el proyecto genoma humano, la secuenciación del genoma costaba algunas decenas de millones de dólares y eso como muchas cosas vinculadas a la informática, cayó a pico y en algún momento de hace un par de años se pasó para bajo los mil dólares y ahora cobran unos 600 dólares la secuencia y eventualmente menos en algunas oportunidades de ofertas de Navidad.

Entonces eso, nos plantea un tema que es, que recibimos el genoma de la persona y aparece un nuevo protagonista de los biobancos, es un silicon bank. O sea, nosotros recibimos 7 gigas u 8 gigas, estos genómicos de las personas de todo su genoma o de todo su exoma y lo podemos guardar, en vez de un freezer en un disco rígido. Y eso también es un biobanco, de una manera electrónica, como uno quiera y además es un recurso. De hecho, nosotros ahora estamos haciendo algún proyecto internacional donde se va a secuenciar paciente con demencia precoz y el requisito nuestro es que nos manden los datos crudos. O sea, lo no pueden hacer extraordinario, pero mandan los datos crudos que nosotros lo vamos a almacenar de nuestra población. Cuando cayó tanto el precio empezamos a hacer exoma y genoma para enfermedades cotidianas, CADASIL que es una enfermedad neurológica que tiene muchos puntos de mutación en su gen, había que hacer como 27 pcr, era prohibitivo, pero ahora uno puede mandar a secuenciar y encontrar en qué lugar está la mutación y validarla.

Y eso lo que nos presenta es que aparecen otras alteraciones, no las que estamos buscando, otras alteraciones que se llaman en la jerga médicamente accionables. Uno se encuentra con algo que no tiene nada que ver con lo que el paciente consulta y que es un dato. Lo hemos hablado con el comité de ética, por supuesto, la indicación es informar al paciente y a su grupo médico, que es portador de algo que por ahí en este momento no tiene presión clínica pero quizás la va a tener y en todo caso el médico decidirá lo accionable. Hasta dónde que tienen que actuar con eso, hay muchos que son a veces polimorfismo, que no son una mutación en sí, que es una predisposición en grado variable hacia alguna enfermedad. Esto es una especie de pre enfermo, y es un tema para nosotros. La otra cuestión es cuando uno estudia a los nuevos actores de esta medicina genómica que son los familiares. Uno estudia lo que se llaman dúos y tríos del material genómico del paciente y su familia, y nos ha hecho repensar lo que es la herencia y lo que es las enfermedades familiares. Estamos frente a una situación nueva, creo que, desde el punto de vista, si uno encuentra algo médicamente accionable debe informarle al paciente o a los padres o al responsable a quien fuere, aunque no tenga expresión clínica y aunque no esté vinculada a lo que uno esté investigando.

Traigo a colación este nuevo sujeto de los biobancos, que es el silicon bank del genoma almacenado de los pacientes, que hasta donde yo sé no están

demasiado regulados, aunque probablemente sería fácil de regular en función analógica a lo que ya sabemos. Pero que es un nuevo actor, porque uno después puede buscar, a veces nosotros encontramos mutaciones que no sabemos si tienen que ver con la epilepsia infantil (es el caso más clásico) con lo que tiene que estudiar los familiares y demás. Y se les avisa que eso queda bajo observación y si alguien en el mundo, alguna vez publica esta mutación asociada al cuadro que estamos viendo probablemente hay que informarle al médico y a la familia que existe esta asociación que hasta entonces no existía.

O sea que el silicon bank es un recurso almacenado del paciente sobre el cual uno puede volver y con el tiempo mejorar y refinar el procedimiento del diagnóstico. -

-Estamos completamente de acuerdo, pasa que sabes el interés que tiene el Ministerio de esto no es muy alto que digamos.

La cuestión de la fiscalización es sumamente importante, no hay un área por ejemplo hay biobancos que queda claro es que lo tendría que tener Incucaí, y eso quedó ahí en el Limbo. Hay otros que no, que habría que crear, que tendría que hacerlo regulación y fiscalización, algún área del ministerio que eso a llevar más tiempo.

Lo que nosotras si estamos trabajando es la cuestión de base. Hay diferentes actores que pueden empezar a mover eso, lo que vayamos a evaluar, los investigadores si tienen por lo menos una guía empecemos por ahí, que es lo que podemos hacer desde nuestras áreas. -

- Patricia, frente a todo lo que está pasando hay cuestiones que son necesarias. La bioética es necesaria para la formación de la gente en ética de la investigación. Todas las teorías que vienen del plano de la bioética son fundamentales para poder decidir muchas veces la justicia distributiva o conceptos que son nuevos frente a los nuevos avances científico-técnicos. Entonces yo creo que el tema de la formación en bioética es esencial para la formación de la ética en la investigación. La ética y la investigación tienen que ir de la mano porque si no, si bien los compartimentos estudian distintas cosas el componente del que trabaja en un comité de ética de la investigación tiene que tener formación en bioética de todas las teorías. Yo creo que eso es muy importante.

No hablo de la funcionalidad, sino me refiero a la formación que tiene que tener en bioética. La bioética tiene que ser la base para la ética de la investigación. -

-Yo quiero hacer una pregunta con respecto al consentimiento ampliado. Empezamos con un proyecto, por ejemplo, de perfil molecular en cáncer de mama, es observacional, terminamos, a partir de ahí surgen otros subproyectos; por ejemplo, ancestría genética de todo lo que juntamos. Se puede reconsentir, por ejemplo, en pacientes que murieron. -

-Lo que presenté tiene que ver con biobancos, con fines de investigación. Y la relación que tiene el comité con ese biobanco es específicamente para las

investigaciones futuras que se van a presentar a ese biobanco. Y no solamente va a evaluar ese estudio, sino que va a ver que ese estudio refleja la voluntad que dio el participante. Cuando se habla del consentimiento amplio no se habla de un consentimiento donde la persona diga: “sí, usen mis muestras para lo que quieran”, que es lo que existe hoy. Las normas de banco de Incucai hablan de todo lo que es donación y dice “sus muestras se van a usar para investigación”. Entonces el consentimiento amplio va a fijar el tipo de investigaciones de la manera que puede, eso es algo que hay que reglamentar, qué es lo que vamos a pedir. Y me parece que a la persona se le puede preguntar si quiere saber sobre su enfermedad o para otras cosas o limitarlo quizás en cuestiones más relacionadas con el honor o con las cuestiones religiosas o cuestiones que puedan generar un poco más de ruido en la población. Para eso también hay que Investigar qué es lo que la población le hace ruido, preguntarle a la comunidad qué es lo que le parece, qué piensa con respecto a donar las muestras. Porque de esto hay muchos estudios de afuera en donde se muestra que las personas y (creo que cualquiera de nosotros si nos fuimos a donar sangre y nos dicen, me dejás que una partecita de esto la guarde) hay una tendencia que sí. Eso hay que investigarlo acá también, qué pasa.

Hay un criterio y por eso planteaba desde un principio el reconocimiento del valor de los biobancos como una herramienta para poder investigar y que tiene que ver también con una cuestión de trabajos colectivos y que se están llevando a cabo, tanto acá como afuera. Entonces, la intención es o bien el objetivo principal es sobre todo **hacer investigaciones con valor social para nosotros y maximizar la utilidad de la muestra**. O sea, la maximización de la utilidad de esa muestra. El tema es cómo hacer eso de una manera que no sea completamente utilitarista, sea para el bien de todos y respetar. Ese es el rol del comité, si no se cumple con lo que se estableció al principio, ahí sí hay que volver a re consentir, ese es el rol del comité de ética, el que tiene que evaluar eso. -

-Es la pertinencia del tema que se está buscando investigar. El bien público está por encima del bien, del interés individual. Depende de la temática, en mi opinión, creo que a veces pecamos de dicotómicos y a veces depende del tema de la problemática a investigar, de la pregunta de investigación es donde probablemente pase que no tengo el paciente para ubicarlo re consentir y demás y creo que ese es el fuerza que hizo el investigador. Creo que hay una zona, esta zona gris muchas veces o un hilo muy delgado que a veces transitamos, donde las cuestiones sobre todo en investigación y sobre todo en los tiempos actuales no son dicotómicas. Entonces creo que ahí es donde entra el concepto de pertinencia de la investigación que se está proponiendo y es donde (un poco creo que los comités, a veces por preservar no tiene en cuenta que, si el tema o la problemática investigar es de interés público, es preguntarnos) por ahí capaz que le pedimos un montón de cosas, pero las muestras viajan y se van y después no tenemos manera de ver qué es lo que está pasando. Y eso tiene que ver no sólo con la cuestión de soberanía científica, sino con un montón de otras cuestiones éticas y de derechos de las personas.

-Hay que regular el convenio de transferencia, hay que regularlo como país. El comité no puede decir, bueno vos devolveme tal cosa. Tiene que decir: el convenio de transferencia tiene que asegurar esto, esto y esto. -

-Les quiero comentar algo: está subido en la página web del Ministerio de salud de la dirección el resumen ejecutivo del primer encuentro y en un tiempo cuando logremos vamos a tener el resumen ejecutivo del segundo encuentro. Así que los invito a consultar y acceder, porque me parece la idea es que ese material circule. -



Vamos Buenos Aires

Salud