



A_{nexo}

ASPECTOS ÉTICOS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

María Teresa Muñoz Calvo
Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid

Manuel de los Reyes López (Consultor)
Doctor en Medicina, Presidente de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica

Coordinadora de este Anexo: Isolina Riaño Galán
Hospital Cangas del Narcea, Asturias



INTRODUCCIÓN

Los extraordinarios avances de las ciencias médicas y la biotecnología acaecidos en los últimos años -y que de un modo especial afectan a la Endocrinología Pediátrica y del Adolescente- hacen indispensable incorporar la reflexión ética en el ejercicio profesional en general, y en la práctica clínica en particular.

Frente al modelo clásico de paternalismo acentuado que ha imperado durante casi veinticinco siglos, un nuevo modo de relación sanitaria ha ido abriéndose camino en los últimos años. El reconocimiento de la autonomía moral de las personas y las actitudes deliberativas y de participación son parte fundamental de dicho modelo, cuya expresión práctica es el consentimiento informado entendido como un proceso comunicativo. Los elementos más interesantes derivados de esta situación son los siguientes: la necesaria incorporación del paciente a la reflexión y toma de decisiones sobre su salud -con la peculiaridad en nuestro ámbito de tratarse de niños y adolescentes-, el respeto a la intimidad y confidencialidad de los datos sensibles derivados del estudio de su proceso, los problemas en el ámbito de la investigación clínica y los conflictos derivados de las nuevas fronteras terapéuticas. Es cierto que cada una de estas cuestiones precisa de un tratamiento específico con detenimiento, pero eso desbordaría los límites de este trabajo; ello no obsta para que, cuando menos, sea necesaria una somera descripción teórica que sirva de fundamento para aplicaciones ulteriores.

NOCIONES DE FUNDAMENTACIÓN

Principios y procedimientos en Bioética

La *Bioética* es una disciplina que ayuda a descubrir no sólo los hechos clínicos, sino también los valores implicados en el proceso asistencial; además, permite aplicar una metodología para el análisis de los problemas y facilita la toma de decisiones correctas y buenas, lo que redundará en una mejora de la calidad asistencial. Los hechos, por sí, permiten tomar decisiones técnicamente correctas; los valores, considerados en conjunto, posibilitan que las decisiones puedan ser éticamente buenas.

Hay muy diversos modelos procedimentales en Bioética, todos ellos aplicables y justificables desde variadas ópticas. Uno destacable es el propuesto por un prestigioso bioeticista español, Diego Gracia. En dicho modelo, expresado de forma muy esquemática, el razonamiento moral consta de varios niveles. Uno primero, el marco general de referencia o *canon de moralidad*, que afirma: todo ser humano es persona y por lo tanto tiene dignidad y no precio; asimismo, que todas las personas son iguales y merecen la misma consideración y respeto. Un segundo nivel que expresa unos esbozos morales en forma de *principios éticos*, los llamados cuatro principios de la Bioética, a saber: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El *principio de no maleficencia* obliga a no causar daño a otro en el orden de la vida biológica, lo que se traduce en hacer indicaciones correctas y realizar las acciones sin ser ignorante, imperito, imprudente o negligente. En realidad supone ajustar la actuación a las

normas de buena práctica clínica con arreglo a la mejor evidencia disponible en ese momento y para esas circunstancias. La máxima que define este principio es la conocida sentencia latina *primum non nocere*, lo primero no hacer daño.

El *principio de justicia* obliga a no causar daño en el orden de la vida social, es decir, a no discriminar a las personas por razón de etnia, raza, sexo, profesión, opinión, religión, procedencia, orientación sexual, poder económico, etc. Pero también obliga a distribuir justamente los recursos y a ponderar las decisiones teniendo en cuenta el bien común no sólo el bien individual.

El *principio de autonomía* expresa el deber de respetar la capacidad de otras personas para realizar actos con conocimiento de causa y voluntariamente, así como no coartar la libertad moral de los individuos para decidir de acuerdo con sus ideales. Por ello, entre otras cosas, habrá que respetar la intimidad y privacidad de los demás, proteger la información confidencial y obtener el consentimiento válido para determinadas cuestiones.

El *principio de beneficencia* expresa el deber de actuar en beneficio de los demás; pero el límite del beneficio lo pone el paciente no el médico, pues lo que aquél considera su beneficio puede no coincidir con lo que éste considera que es bueno para dicho paciente.

Estos cuatro principios no son absolutos, es decir, tienen excepciones. Por ello, el tercer nivel del razonamiento moral es siempre el análisis de las *circunstancias y consecuencias* del acto concreto. La excepción deberá hacerse cuando, tras una adecuada ponderación de los hechos y valores implicados, se advierta que las consecuencias derivadas de realizar un acto en una situación concreta quebrantan los principios morales y no respetan al canon de moralidad enunciado al comienzo. En todo caso, siempre que se apliquen excepciones a la norma éstas deben justificarse de modo racional y razonable.

La decisión final deberá ser la más prudente, pudiendo haber más de una. La mayoría de las veces los conflictos tienden a reducirse a meros *dilemas* con soluciones opuestas o disyuntivas, mientras que la realidad nos demuestra que suelen ser auténticos *problemas* donde lo más importante puede no ser la solución sino el proceso de deliberación participativa que se ha seguido.

Toma de decisiones en el caso de niños y adolescentes

El reconocimiento de la dignidad de la persona y del derecho de los pacientes a tomar sus propias decisiones en relación con su salud es aceptado, en principio sin discusión, en el adulto. Pero, ¿qué ocurre con los menores de edad? El niño está inmerso en un proceso continuo de maduración física, psicológica y social; incluso el adolescente ya no es un niño, pero tampoco un adulto. Los padres son los que tienen de forma natural la patria potestad para decidir, puesto que nadie se esforzará más que ellos en busca del mayor beneficio de su hijo. De este modo, la beneficencia queda a la libre gestión de los individuos particulares de acuerdo con su peculiar sistema de valores y proyecto de vida. El *mayor beneficio* siempre debe ser un *juicio prudencial*. Por el contrario, la no maleficencia se establece por la vía del consenso racional, debe ser gestionada por el Estado representado por el juez, y obliga incluso coactivamente. Las *decisiones de sustitución* acerca del mayor beneficio las harán los

padres puesto que los niños, al menos los muy pequeños, no tienen aún un sistema de valores propio y por tanto no pueden definir su propia beneficencia. Al igual que los padres tienen derecho a elegir la educación de sus hijos o a iniciarlos o no en una fe religiosa, tienen también el derecho a dotar de contenido a la beneficencia del niño, siempre y cuando no traspasen el límite de la no maleficencia. En consecuencia, ni el pediatra ni el Estado tienen la capacidad absoluta para definir cuál es el mayor beneficio de un niño.

La sociedad estadounidense da gran primacía al principio de autonomía, reclamando el derecho de toma de decisiones de los padres salvo aquellos casos en que claramente no se actúe en beneficio del niño. En nuestro ámbito europeo, preferentemente latino-mediterráneo, los padres suelen solicitar consejo y ayuda, dando gran protagonismo a los médicos, lo que favorece un *paternalismo acentuado* en el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, el derecho de los padres a decidir no es absoluto, pues ellos tienen la primera palabra pero no la única; así, la *patria potestad* "se ejercerá siempre en beneficio de los hijos" según reza el artículo 154 del *Código Civil*. En caso de que los padres no interpreten bien el mayor beneficio o que actúen en perjuicio del menor (art. 158.3), el juez puede suspender la patria potestad y promover la tutela del menor (art. 215 y ss.). Será el juez, a quien deberán apelar los médicos, quien debe salvaguardar y proteger el bien del paciente.

El *adolescente* ya no es un niño, pero tampoco un adulto. El planteamiento clásico de la incapacidad presunta de todo menor ha ido modificándose a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, principalmente en los EE.UU., apoyándose en las aportaciones de la psicología evolutiva del desarrollo cognitivo y moral (en este sentido es interesante analizar los diferentes estadios de Kohlberg, en cuanto a la evolución de la conciencia moral y su correlación con las edades cronológicas). Desde finales de los años sesenta se promulgaron leyes sobre el tratamiento de menores, las cuales consideraban que por encima de 14-16 años éstos podían estar capacitados para decidir determinadas cuestiones sanitarias -como el acceso a los servicios de planificación familiar, el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, el aborto, la desintoxicación de drogas o de alcoholismo- sin el conocimiento y/o consentimiento de los padres. En esta línea, la Academia Americana de Pediatría (AAP) apoyó la denominada "*doctrina del menor maduro*", cuyos criterios comúnmente aceptados son: a) tener una edad superior a los 14 años; b) disponer el paciente de capacidad para tomar esa decisión, según la opinión de su médico responsable; y c) que el procedimiento a realizar lo sea en beneficio del paciente y no implique riesgos graves. Una consecuencia directa de esto es que el personal sanitario debe aplicar de forma presunta dicha doctrina para decisiones de bajo riesgo y gran beneficio. Sólo en los últimos años se ha aplicado también para decisiones de alto riesgo, como la supresión de medidas de soporte vital, pero en estos casos el juez tiene que aprobar explícitamente que el menor tiene capacidad para decidir y, además, los padres deben estar de acuerdo con la decisión. En Europa existe una variable interpretación de la doctrina del menor maduro en aspectos tales como el límite de edad requerido, el tipo de problema de salud existente o las distintas expresiones del concepto de emancipación.

En España el marco jurídico actual reconoce como norma general, en la *Ley de*

Protección del Menor; “el derecho del niño a ser oído, en la medida de su madurez, en todo aquello que le afecte.” Se reconoce también la *capacidad legal de obrar* del menor cuando se trata del ejercicio de derechos fundamentales de la persona, entre los que se encuentran la vida, la salud y la libertad, considerándose los 12 años como una frontera de desarrollo para ser escuchados por el juez, y en algunos casos para ser tenido en cuenta el consentimiento. Se afirma igualmente en dicha ley el reconocimiento pleno de los menores de edad como sujetos de derechos y con capacidad progresiva para ejercerlos, y se señala en dicha norma que “la mejor forma de garantizar desde el punto de vista social y jurídico la protección a la infancia es promoviendo su autonomía personal”. La *Ley General de Sanidad* establece, entre otros, el derecho general del paciente a la información, a la confidencialidad y al consentimiento informado (art. 10). Una de las excepciones al ejercicio de este derecho es la incapacidad del sujeto, pero no se dice que toda minoría de edad sea sinónima de incapacidad. De hecho, para la participación en un protocolo de investigación clínica se exige el consentimiento de todo niño mayor de 12 años como requisito necesario, aunque no suficiente, según indica el *Real Decreto de Ensayos Clínicos con medicamentos*.

El *Convenio de Bioética del Consejo de Europa*, señala que “la opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez” (art. 6). Esto significa que en ciertas situaciones, en relación con la naturaleza y la gravedad de la intervención y la madurez cognitiva más que la edad cronológica, el menor puede dar su consentimiento o debe ser necesaria o incluso suficiente su autorización (punto 45 del informe explicativo del citado Convenio). El *Código de Ética y Deontología Médica* española de la Organización Médica Colegial también señala la necesidad de tomar en consideración la opinión del menor en las decisiones sanitarias, haciéndose eco de la doctrina del menor maduro expresada en nuestra legislación.

En definitiva, la doctrina del menor maduro se basa en el respeto a los derechos civiles desde el momento en que el individuo es capaz o maduro para ejercerlos, con independencia de que se haya alcanzado la mayoría de edad legal. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica plantea conflictos, especialmente en lo relacionado con:

1) los límites del respeto a la autonomía y a la confidencialidad de la información clínica para determinadas cuestiones médicas que precisen el acceso a una adecuada asistencia (ej: métodos de contracepción, enfermedades de transmisión sexual, trastornos del comportamiento alimentario);

2) el manejo de la información que hay que dar en caso de padecer enfermedades con riesgo personal o para terceros (ej: infección por VIH, enfermedades genéticas, intersexos);

3) la capacidad del menor para rechazar tratamientos indicados, especialmente si son vitales, incluso en desacuerdo con la voluntad de los padres.

Este último punto es especialmente conflictivo, por la dificultad de establecer los *criterios de capacidad* o qué habilidades psicológicas deben ser exigidas y, más aún, cuándo éstas se consideran suficientes. Otra cuestión importante es cómo evaluarlas, ya que algunos criterios de capacidad propuestos son difíciles de cumplir por los menores de 14-15 años, y por debajo de esa edad también la voluntariedad del consentimiento es dudosa, pues

tienen dificultades para mantener decisiones independientes respecto de las personas que para ellos tienen la autoridad.

El análisis de la *relación riesgo/beneficio* de la intervención, la gravedad del problema y la *urgencia vital* de la decisión serán los factores más importantes a la hora de adoptar una prudente deliberación y un juicio. Para tomar decisiones con un balance riesgo/beneficio muy alto, un menor ha de demostrar un grado de capacidad muy elevado. Hoy en día, el pluralismo moral de nuestra sociedad hace difícil determinar cuál es el mejor interés del adolescente sin caer en un paternalismo excesivo. La reflexión de los profesionales involucrados en la atención de los adolescentes, junto con un debate social abierto y sin complejos, permitirá alcanzar consensos que garanticen el equilibrio entre la protección del menor como persona vulnerable y el respeto a su creciente autonomía.

CUESTIONES DE APLICACIÓN

El consentimiento informado en la asistencia clínica

La teoría del *consentimiento informado* (CI) se apoya en un sustrato ético, jurídico y deontológico de gran solidez, de tal modo que la obligación de informar a los pacientes y solicitarles el consentimiento para realizar intervenciones sobre su cuerpo es parte integrante de la *lex artis*. El CI no se excluye, en modo alguno, de los diversos ámbitos del ejercicio de la Pediatría. La principal diferencia con el adulto estriba en que si el niño es menor de 12 años, o aunque sea mayor si no tiene suficiente juicio, deben ser los padres quienes deciden de manera sustitutoria en su mayor beneficio. Dicho esto, interesará aclarar de manera general algunos *elementos normativos del CI* que, si bien parecen evidentes en los adultos, deberían ser objeto de reflexión para su aplicación en el campo pediátrico:

1) Es un *proceso continuado, deliberativo y prudencial*, de *comunicación oral* que en ocasiones requiere apoyo escrito, y que tiene que ser registrado de forma adecuada en la *historia clínica*.

2) Es indispensable la *voluntariedad*, pues se trata de actos libres donde no tiene que haber coacción ni manipulación. La *persuasión* es legítima, pudiendo ser de gran ayuda asertiva en aquellos procesos de toma de decisiones donde el paciente o sus representantes legales tengan dificultades para analizar los beneficios y riesgos de varias opciones de tratamiento. No obstante, a veces la familia es incapaz de tomar decisiones debido al estrés emocional, incluso aunque se les proporcione toda la información posible de manera clara, apropiada y comprensible.

3) *Información suficiente y comprensible*. Existe discusión acerca de cuál ha de ser la extensión de dicha información, especialmente de los riesgos y efectos secundarios. En general se acepta que hay que explicar al paciente, y/o a sus representantes, *la naturaleza y los objetivos del procedimiento*, así como los *beneficios, riesgos y efectos secundarios posibles*. Habrá que especificar los *riesgos típicos*, es decir los inherentes al procedimiento conforme al saber actual de la ciencia, tanto si son muy frecuentes y poco graves como si son menos frecuentes pero muy graves. También los *riesgos personalizados*, es decir, aquellos riesgos

añadidos que presenta un sujeto por sus propias peculiaridades o antecedentes personales. En principio, no habría que informar de lo que es excepcional o no típico. El consentimiento es informado, pero no asustado. Se evitará en todo momento el uso de un lenguaje altamente tecnicado, probabilístico y distante, adaptándose a las características socioculturales y psicológicas del paciente o de sus familiares. La sencillez o concisión no significan simpleza, como tampoco la complejidad del caso lleva aparejada necesariamente una exposición prolija y confusa.

4) *Capacidad* para comprender la información, evaluarla y comunicar su decisión. La capacidad es dinámica, siempre es una decisión específica para algo. Como ya se ha dicho, la edad no es necesariamente un indicador objetivo de competencia o capacidad y es mejor hablar de *desarrollo cognitivo* que de edad cronológica. Es *decisión específica*, porque no es lo mismo el libre ejercicio de la sexualidad que el rechazo de un tratamiento vital, consentir un tratamiento de alto riesgo o participar en un ensayo clínico. Un niño de 6 años está capacitado para decidir si prefiere tomar la medicación indicada como jarabe o como sobres, pero en cambio no puede decidir que no quiere que le administren insulino terapia porque no le gusta que le pinchen. Si un niño mayor de 12 años no quiere participar en un ensayo clínico, aunque sus padres acepten, no se puede realizar.

5) El paciente, o en su defecto su representante legal, toma una *decisión* que puede ser de *aceptación o de rechazo* de la medida diagnóstica o terapéutica propuesta por el profesional. La decisión de rechazo nunca deberá conducir a la *omisión del deber de cuidado* del paciente, sino a reiniciar el proceso de información y consentimiento para buscar la decisión más aceptable para ambos. Si aún la decisión adoptada es, en conciencia, inaceptable para el médico, éste tiene la obligación de derivar al paciente a otro facultativo para que no se interrumpa el proceso de atención sanitaria, sin vulnerar la confidencialidad debida.

Finalmente, los *formularios escritos* de consentimiento informado sirven para apoyar, no para sustituir el proceso de información oral; asimismo sirven para registrarlos, monitorizarlos, y también para probar legalmente que se ha dado información y se obtuvo el consentimiento. No existen guías concretas acerca de qué intervenciones precisan necesariamente el uso de estos documentos. Como dato orientativo se señala que cuanto más invasiva es una intervención, más riesgos o molestias presente, o más dudosa resulte su efectividad o su indicación, más recomendables son estos formularios. Algunas sociedades científicas han establecido criterios acerca de qué *procedimientos*, en su especialidad, precisan para su realización de estos formularios escritos, si bien no todas las propuestas que existen tienen similares niveles de rigor científico, de calidad ética y de consenso entre los profesionales.

Aspectos generales de la investigación clínica en niños

Los conflictos éticos derivados de la investigación con seres humanos han estado vinculados al desarrollo de la Bioética como disciplina. El importante *Informe Belmont*, publicado en 1978, proporcionó tres principios éticos básicos -*autonomía, beneficencia y justicia*- que la investigación en seres humanos debe respetar, así como los ámbitos de aplicación de cada uno de ellos.

La consideración de la infancia como *grupo vulnerable* determinó una tendencia a exagerar los límites éticos de la investigación en niños, que ha conducido a un desamparo de la práctica clínica pediátrica. Así, muchos fármacos están contraindicados o refieren que no han sido probados en niños. Esta falta de información válida sitúa a los niños en lo que se ha denominado *orfandad terapéutica*. Si se utilizan dichos fármacos tratando de buscar un beneficio para el paciente se pueden encontrar efectos no previstos, ya sea por falta de respuesta o por toxicidad; si no se utilizan, se puede estar negando una intervención potencialmente beneficiosa. La primera alternativa, utilizar la práctica clínica no validada, puede tener consecuencias éticas y repercusiones legales, exponiéndose el médico a la posibilidad de un litigio por mala práctica que puede prosperar si los jueces consideran la ficha técnica del producto como estándar de *buena práctica*. Desde esta perspectiva, *utilitarista* si se quiere, la investigación clínica en niños parece que no sólo debería ser éticamente posible sino imprescindible para realizar una práctica clínica correcta.

La tarea de justificar éticamente la investigación clínica en niños reside en identificar en qué condiciones se respetan tanto los intereses de la sociedad (*el bien común* y el bienestar de las generaciones futuras) como los del sujeto de investigación (*el bien individual*), teniendo en cuenta la limitación de la capacidad del niño para tomar decisiones que le afectan. La mejor manera que tiene el clínico de proteger efectivamente los intereses de sus pacientes no es otra que basar su práctica en pruebas científicas derivadas de estudios epidemiológicos apropiados, en especial el ensayo clínico. No hay práctica clínica correcta si no hay previamente investigación clínica correcta en qué basarla.

La *fundamentación ética* de la investigación en niños ha sido objeto de ardua polémica entre dos posturas. Una pone el énfasis en la autonomía y el consentimiento negando la validez ética de dicha investigación, con independencia del riesgo que conlleve, debido a que sería no consentida y por tanto incorrecta aunque no fuera perjudicial. Sin embargo, la denominada *investigación no terapéutica* sería inadmisibles. La otra postura aceptaría la posibilidad de una investigación que no beneficiara directamente al niño, siempre que el riesgo sea mínimo. El *riesgo mínimo*, según las regulaciones federales de EE.UU., es aquél en que la probabilidad y la magnitud del daño físico o psíquico es el que se encuentra normalmente en la vida diaria o en los exámenes médicos o psicológicos habituales. En España, el *Real Decreto de Ensayos Clínicos* con medicamentos utiliza también el término riesgo mínimo (art. 11) aunque no lo define. Además, se exige solicitar el consentimiento del niño "cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años". El proceso de solicitud de participación en una investigación debe reunir los elementos de *información, comprensión y voluntariedad*. La información que se suministre debe ser veraz, si bien la cantidad de información se adaptará a la capacidad de comprensión del sujeto. El *engaño* es, de entrada, maleficente y debe evitarse, no siendo justificable en modo alguno para facilitar la participación. Excepcionalmente podría aceptarse si se demuestra que la investigación lo precisa y redundará en beneficio del sujeto, pero aún en este caso la justificación debe ser rigurosa y las cautelas grandes.

Las *decisiones de sustitución* -el permiso de los padres o tutores legales- sólo se

consideran válidas cuando van a favor de los intereses objetivos del representado, lo que en investigación clínica significa que existe la previsión de que el sujeto obtenga un beneficio directo con su participación o, al menos, que no se le perjudique. La normativa legal española exige, además, que el Ministerio Fiscal supervise el proceso de solicitud de participación de un menor en investigación clínica, lo cual dota de mayores garantías a la investigación si bien genera más burocracia. La tabla 1 resume las condiciones que ha de cumplir una investigación clínica para que maximicen los principios de justicia y de no maleficencia, además de tratar a los sujetos conforme a sus deseos y preferencias con arreglo a los principios de autonomía y beneficencia.

En resumen, la investigación clínica en Pediatría es necesaria para realizar una práctica clínica correcta y, por tanto, ética. Su objetivo es *validar las prácticas clínicas*, tanto diagnósticas como terapéuticas. No existe contradicción entre la especial protección que debe procurarse a los menores y su participación como sujetos de investigación, siempre que se asegure que sean tratados de forma justa y no maleficente. Cuando esto se cumple, las decisiones de sustitución de los padres o tutores, si persiguen el interés objetivo del niño, pueden considerarse éticamente correctas.

El nuevo mito de Prometeo: los estudios farmacogenéticos*

En el *Real Decreto de ensayos clínicos* con medicamentos no se incluye ninguna consideración específica para los estudios genéticos. Recientemente se ha aprobado una *Directiva del Parlamento y del Consejo de Europa* (Directiva 20/2001/CE) para armonizar las intervenciones de los países europeos sobre los ensayos clínicos con medicamentos, donde tampoco hay requisitos específicos en investigaciones genéticas, salvo la prohibición de realizar ensayos de terapia génica que modifiquen la identidad genética de la línea germinal de un individuo. Dos textos relevantes -el *Convenio de Bioética de Oviedo* y la *Declaración sobre el genoma humano y los Derechos Humanos* (de la Unesco), ambos fechados en 1997- constituyen referentes ético-jurídicos generales pero no contemplan aspectos tan particulares. Dada su importancia presente y futura, convendrá efectuar algunas consideraciones especiales sobre este tema de creciente interés.

Conceptos

La *farmacogenética* es la disciplina científica orientada al estudio de las variaciones de la secuencia del ADN relacionadas con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos. A diferencia de otras áreas como la terapia génica, la creación de organismos modificados genéticamente o la clonación, la farmacogenética no modifica la dotación genética del paciente ni la transferencia de material genético de unos seres vivos a otros. La *farmacogenómica* es el estudio del genoma y sus productos en relación con los procesos de descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Ambas, la investigación farmacogenética y la farmacogenómica, ofrecen la posibilidad de importantes avances biomédicos; no obstante, el riesgo de sus aplicaciones depende de la utilización correcta de la información genética obtenida.

* [Las ideas y el desarrollo de este epígrafe están tomados de J. Rodríguez-Villanueva (ponencia presentada en el simposio *Ética e investigación clínica*, Madrid, febrero de 2002; pendiente de publicación)].

Obtención y manejo de muestras biológicas

De acuerdo con la propuesta consensuada del *Pharmacogenetics Working Group*, se pueden definir las siguientes categorías de muestras biológicas en investigación genética:

1) *Muestras/datos identificables*: las que utilizan elementos de identificación de carácter personal, como el nombre y apellidos, el número de historia clínica, el número de seguridad social, etc.

2) *Muestras/datos codificados*: las marcadas con el número de identificación del sujeto del estudio, que sólo pueden ser vinculadas o relacionadas por el investigador clínico con los datos personales del donante.

3) *Muestras/datos “de-identificados”*: se les aplica un sistema de doble codificación, de modo que las muestras/datos aparecen asociadas siempre al segundo código.

4) *Muestras/datos “anonimizados”*: utilizan el mismo sistema que las “de-identificadas”, pero en este caso el vínculo entre los dos sistemas de codificación es destruido, de forma que nadie tiene la posibilidad de relacionar una muestra así codificada con un paciente concreto.

5) *Muestras/datos anónimos*: las que no contienen ningún tipo de código identificativo personal, ni se dispone de datos sobre quiénes son los sujetos donantes de esas muestras.

Uso de la información genética

Resulta imprescindible contemplar los siguientes aspectos:

1) *Tipo de información a obtener*. Estará determinada por el protocolo de estudio y por la disponibilidad de la muestra (ADN) del sujeto. Dado el rápido avance de las investigaciones genéticas, es posible que durante el tiempo que dura el estudio se identifiquen nuevos genes o marcadores genéticos desconocidos en el momento de elaboración del protocolo. Según el *Real Decreto de Ensayos Clínicos* sólo se autoriza investigar aquellos aspectos para los cuales el participante ha consentido específicamente, por lo cual sería necesario presentar una enmienda al protocolo original.

2) *Finalidad de la información obtenida*. Se especificará si los genes y marcadores genéticos que se analizan están relacionados con el metabolismo y el mecanismo de acción del fármaco, con el riesgo de padecer la enfermedad, con su gravedad o la evolución clínica, y con el efecto que estos factores pueden tener en la respuesta del paciente al tratamiento.

3) *Sistemas de almacenamiento, control de acceso a la información y custodia de los datos*. La información genética debe ser considerada como un dato relacionado con la salud, y debe cumplir con las medidas de seguridad de nivel alto descritas en el *Real Decreto sobre medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal*.

4) *Duración del almacenamiento de la información*. En el caso de información identificable, el almacenamiento de la misma sólo podrá mantenerse en tanto en cuanto sea necesaria para alcanzar los objetivos establecidos, salvo que se marque otro plazo diferente y el donante de la muestra otorgue su autorización. Si se tratara de información no identificable (disociada o anónima) no habría problema alguno en mantener dicha

información de forma indefinida, ya que en sentido estricto ha dejado de pertenecer a un sujeto concreto y no hay posibilidad de que pueda utilizarse en su perjuicio.

5) *Cesión y utilización por terceros.* Sólo podrá hacerse con autorización expresa del sujeto, bien desde el momento inicial del estudio o cuando se plantee la conveniencia de la cesión.

6) *Acceso del paciente a la información genética.* Los datos genéticos interpretados y procesados en el contexto del estudio proporcionan una información relevante; sin embargo, esos datos genéticos aislados no suelen aportar una información de utilidad clínica inmediata para el individuo participante. Éste podría solicitar el acceso a dicha información, de acuerdo con la *Ley de Protección de Datos de carácter personal*, si bien dicho acceso puede estar limitado por las condiciones del ensayo. En el caso de muestras anonimizadas no será posible tener acceso a dicha información, hecho que deberá ser aceptado por el participante al firmar el consentimiento informado. Si se prevé obtener información predictiva de la eficacia y/o seguridad del medicamento o de un grupo de medicamentos, se deberá definir el procedimiento por el cual el paciente pueda beneficiarse de esa información para tratamientos futuros.

Estudios en menores e incapaces

Aunque apenas existen recomendaciones acerca de la realización de este tipo de estudios, es muy destacable la opinión del *Genetic Interest Group (GIG)* del Reino Unido, preocupado por las personas afectadas por enfermedades de origen genético y por sus familias. En su experiencia, las familias consideran que el conocimiento de una determinada condición forma parte de sus vidas y de las decisiones que adoptan. Asimismo, afirma que los niños son capaces de asimilar cierta información sobre sí mismos desde edades muy tempranas, mientras que son los adultos quienes tienen más problemas para seleccionar el modo y la cantidad de información que desean transmitir a los niños.

Los estudios farmacogenéticos en niños son motivo de gran controversia. Dado que no se les considera autónomos y por lo tanto no son capaces de otorgar el consentimiento, la decisión de participar o no en cualquier tipo de investigación recae en sus representantes legales (padres o tutores); sin embargo, la práctica más asentada establece que los menores deben dar su asentimiento siempre que sea posible.

El mayor debate se plantea cuando las determinaciones genéticas se refieren a una alteración que se manifestará en la edad adulta, y para la que no existen medidas profilácticas y/o terapéuticas que puedan modificar su curso. En este caso, sería aceptable posponer la determinación genética hasta que el menor tuviera 18 años y pudiera otorgar su consentimiento, a no ser que la información que se obtenga conlleve un beneficio médico directo para el menor. Otra situación distinta es que el propio menor decida voluntariamente tener acceso a esta información antes de cumplir los 18 años. En este otro caso, la pregunta no sería si los menores son competentes o no para dar su consentimiento, sino si los potenciales daños al conocer el resultado del análisis sobrepasan a los beneficios, debido a las posibles implicaciones emocionales y sociales de la información cuando no existe curación para la alteración detectada.

Otras consideraciones

Existe un considerable riesgo al pretender regular ciertas áreas en continua evolución, como es el caso de la investigación genética aplicada a la Medicina. Si la norma es demasiado restrictiva puede dificultar en exceso la investigación biomédica pero si es muy laxa acaso no garantice suficientemente la protección de los derechos de los pacientes. Por consiguiente, las guías y recomendaciones sobre estos temas deberán ser revisadas con frecuencia para dar cabida a los nuevos avances científicos, adaptarse a los cambios de la sociedad y a la normativa vigente.

Por último y muy importante; debe tenerse siempre presente que los factores genéticos no confieren un *determinismo* absoluto sobre los rasgos fenotípicos en la mayoría de los casos; tanto más, desde luego, en lo relacionado con la respuesta a los medicamentos. Por tanto, cualquier análisis de tipo farmacogenético siempre deberá ser adecuadamente interpretado para contemplar el posible efecto de otros factores de carácter no genético.

RECOMENDACIONES FINALES

1. El recto ejercicio profesional de la Medicina conlleva *responsabilidades* de índole *ética y legal*, ambas ineludibles y asumibles. La *buena práctica* clínica obliga a actuar de acuerdo a la *lex artis*, ya sea en el ámbito de la asistencia o de la investigación.

2. La *relación clínica* ha cambiado notablemente durante los últimos decenios. En la actualidad es indispensable la incorporación del paciente en la toma de decisiones sobre su salud, de acuerdo con su madurez y capacidad. En el caso de *niños pequeños*, corresponderá a sus padres decidir de manera sustitutoria *en su mayor beneficio*.

3. Se promoverá al máximo la *autonomía de los adolescentes*, facilitando su participación activa en el proceso de toma de decisiones. La *evaluación de la capacidad* del adolescente se hará de forma individualizada, y el *juicio médico* sobre ella será prudencial.

4. La *investigación clínica* en la infancia y adolescencia, siempre que se asegure el cumplimiento de las condiciones éticas descritas, es necesaria y deseable para que la práctica clínica sea científicamente correcta y éticamente buena.

5. La *SEEP*, como órgano institucional y científico, debería fomentar y avalar la oportuna reflexión sobre las materias antedichas, con el fin de orientar adecuadamente la actuación profesional de sus miembros.

Agradecimiento:

Las autoras expresan su gratitud al Dr. Manuel de los Reyes López, Presidente de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica, por sus aportaciones y la revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE CONSULTA

- American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. *Pediatrics*, 1995; 95:314-317.
- American Academy of Pediatrics. Model act providing for consent of minors for health services. *Pediatrics*, 1973; 51: 293-296.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Guidelines on forgoing life-sustaining medical treatment. *Pediatrics*, 1994; 94: 532-536.
- Banks RE, Dunn MJ, Hoschstrasser DF, Sanchez JC, Blackstock W, Pappin DJ, Selby PJ. Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet*, 2000; 356: 1749-1756.
- Buchanan AE, Brock DW. Deciding for others. The ethics surrogate decision making. New York: Oxford Univ Press, 1989.
- Burgess MM. Beyond consent: ethical and social issues in genetic testing. *Genetics*, 2001; 2:147-151.
- Couceiro A. Sexualidad y anticoncepción en la adolescencia: consideraciones históricas y éticas. *Rev Esp Pediatr*, 1997; 53: 162-171.
- Daaboul J, Frader J. Ethics and the management of the patient with intersex: a middle way. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 14: 1575-11583.
- De Abajo F. Investigación clínica en niños: fundamentación y requisitos éticos. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53:134-150.
- De los Reyes M, Pérez JM, García P, Borrell F, Gracia D. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación de Ciencias de la Salud]. Relaciones entre profesionales sanitarios. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 339-350.
- Francke U. The Human Genome project: implications for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 14: 1395-1408.
- Genetic Interest Group response to The Clinical Genetics Society Report: The Genetic Testing of Children, 1995. (disponible en: <http://www.gig.org.uk>).
- Genetic Interest Group. Confidentiality Guidelines: Confidentiality & Medical Genetics, 1998. (disponible en: <http://www.gig.org.uk>).
- González de Dios J. Pediatría basada en la evidencia: revisión crítica de las publicaciones científicas. En: Muñoz MT et al (eds). *Pediatría extrahospitalaria. Aspectos básicos en atención primaria*. Madrid: Ergón, 2001 (3ª ed): 1-10.
- Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Eudema, 1989.
- Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Madrid: Eudema, 1991.
- Gracia D. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación de Ciencias de la Salud]. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc)*, 2001; 117: 18-23.
- Gracia D. Bioética y Pediatría. *Rev Esp Pediatr*, 1997; 53: 99-106.
- Gracia D, Jarabo Y, Martín N, Ríos J. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación de Ciencias de la Salud]. Toma de decisiones con el paciente menor. *Med Clin (Barc)*, 2001; 117: 179-190.
- Grady, C. Ethics and Genetic Testing. *Advances in Internal Medicine*, 1999; vol. 44, chapter 15.

- Júdez J, Nicolás P, Delgado MT, Hernando P, Zarco J, Granollers S. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación de Ciencias de la Salud]. La confidencialidad en la práctica clínica: historia clínica y gestión de la información. *Med Clin (Barc)*, 2002; 118: 18-37.
- Kholberg L. Psicología del desarrollo moral. Bilbao: Desclée de Brouwer, 1992.
- Muñoz MT, Casas J, Jáuregui I, Ceñal MJ, De los Reyes M. Los trastornos del comportamiento alimentario: aspectos clínicos, orientaciones terapéuticas y sus implicaciones éticas y legales. *Rev Esp Pediatr*, 1997; 53: 172-187.
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 2000; 405: 857-865.
- Sadée W. Genomics and drugs: finding the optimal drug for the right patient. *Pharm Res*, 1998; 15: 959-963.
- Simón P, Júdez J. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación de Ciencias de la Salud]. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)*, 2001; 117: 99-106.
- Simón P, Rodríguez J, Martínez A, López R, Júdez J. [Proyecto "Bioética para clínicos". Fundación Ciencias de la Salud]. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones. *Med Clin (Barc)*, 2001; 117: 419-426.
- Simón P, Barrio I. La capacidad de los menores para tomar decisiones sanitarias: un problema ético y jurídico. *Rev Esp Pediatr*, 1997; 53: 107-118.
- The Pharmacogenetics Working Group. Terminology for sample collection in clinical genetic studies. *Pharmacogenomics J*, 2001; 1:101-103.

NORMATIVA VIGENTE EN ESPAÑA (preparada por M. de los Reyes

- Constitución Española, de 27 de diciembre de 1978.
- Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal.
- Código Civil.
- Instrumento de Ratificación de la Jefatura del Estado, de 23 de julio de 1999, del Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, del Consejo de Europa (BOE nº 251, de 20 de octubre de 1999, pp 36825-30).
- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
- Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas especiales en materia de Salud Pública.
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de Protección civil al honor, a la intimidad y a la propia imagen.
- Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento civil.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida Humana.
- Ley 42/1988, de 28 de diciembre, sobre Donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con medicamentos (BOE nº 114, de 13 de mayo de 1993, pp 14346-64).
- Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, sobre Ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud.
- Real Decreto 2070/1999, 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de Donación y Trasplante de órganos y tejidos.
- Ley 21/2000, de Cataluña, de 29 de diciembre, sobre los Derechos de información concernientes a la salud y la autonomía del paciente y la Documentación clínica.

Otra normativa general

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (52ª Asamblea General; Edimburgo, 3 de octubre de 2000; 5ª revisión). Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (disponible en: <http://www.wma.net/s/helsinki.html>)

Declaración de Helsinki (revisada) <[policy/17-c_s.html](http://www.wma.net/s/helsinki.html)> para su información y uso.

- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) & World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002.

-Informe Belmont (disponible en:

<http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm>

Códigos Profesionales

- Organización Médica Colegial. Código de Ética y Deontología médica. Madrid: Organización Médica Colegial, 1999.

- Código Deontológico. Normas de ética médica. Barcelona: Consell de Col.legis de Metges de Catalunya, 1997.

Tabla 1.- Condiciones que se deben tener en cuenta para una investigación clínica ética (tomada de F. De Abajo)

Análisis desde los principios de no maleficencia y justicia

- Utilidad social de la investigación
- Corrección técnica del estudio
- Competencia del equipo investigador
- Selección equitativa de la muestra
- Relación beneficio-riesgo no desfavorable
- Indeterminación clínica (*clinical equipoise*) entre las intervenciones a comparar
- Previsión de compensación por daños
- Veracidad de la información

Análisis desde los principios de autonomía y beneficencia

- Proceso de consentimiento informado válido
- Especial protección de grupos vulnerables
- Decisiones de sustitución
- Preferencias de asignación
- Privacidad y confidencialidad de los datos