

Afrontar los desafíos éticos del consentimiento informado para la donación de tejido cerebral

Addressing the ethical challenges to informed consent for brain tissue donation

*Amitabha Palmer**

Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas,
Houston, Texas

<https://doi.org/10.36105/mye.2024v35n3.05>

Resumen

La enorme promesa médica de los organoides humanos ha llevado a grandes instituciones de investigación y organismos nacionales a crear bancos de tejido cerebral. En respuesta, los organismos reguladores han creado normativas que orientan los procesos de consentimiento para la recogida de muestras de tejido de los donantes. Estas normas pretenden, en parte, garantizar que las muestras de los donantes no se utilicen de forma contraria a sus valores morales, creencias y objetivos. Si bien estas normas suelen cumplir bien este propósito, sostenemos que son insuficientes en el caso de la donación de tejido cerebral debido a los problemas éticos específicos que plantean

* Instructor eticista clínico en la sección de Ética Clínica, Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, Houston, Texas.

Correo electrónico: philosophami@gmail.com o apalmer1@mdanderson.org
<https://orcid.org/0000-0001-6362-4935>

Recepción: 29/11/2023 Aceptación: 12/02/2024

las tecnologías y aplicaciones que utilizan muestras de tejido cerebral. Tras considerar las insuficiencias, sugerimos cómo pueden mejorarse las políticas de consentimiento. Nos centramos específicamente en la política estadounidense porque algunos países caribeños y latinoamericanos hacen referencia a los marcos normativos estadounidenses al elaborar los suyos propios.

La tremenda promesa médica de los organoides humanos ha llevado a grandes instituciones de investigación y agencias nacionales a crear bancos de tejido cerebral. En respuesta, las agencias reguladoras han creado regulaciones que guían los procesos de consentimiento para la recolección de muestras de tejido de donantes. Estas regulaciones tienen como objetivo, en parte, garantizar que las muestras de los donantes no se utilicen de manera que entren en conflicto con sus valores morales, creencias y objetivos. Si bien estas regulaciones frecuentemente sirven bien a este propósito, sostenemos que son insuficientes en el caso de la donación de tejido cerebral debido a preocupaciones éticas únicas que surgen de las tecnologías y aplicaciones que utilizan muestras de tejido cerebral. Después de considerar las deficiencias, sugerimos cómo se pueden mejorar las políticas de consentimiento. Nos centramos en la política estadounidense específicamente debido a su influencia en la política de los países del Caribe y Latinoamérica.

Palabras clave: organoides cerebrales, donación de tejidos, consentimiento informado, organoides neurales, ética.

1. Introducción

La enorme promesa médica de los organoides humanos, agregados tridimensionales de células humanas, ha llevado a grandes instituciones de investigación y organismos nacionales a crear bancos de tejidos cerebrales. Entre las grandes organizaciones actuales se encuentran el Instituto Nacional del Cáncer de EU, Cancer Research UK, Wellcome Trust Sanger Institute del Reino Unido y la Fundación Hubrecht Organoid Technology de los Países Bajos: Human Cancer Model Initiative. Además, en Latinoamérica existen más de 220 bancos de tejidos (1). En respuesta al creciente número de bancos de

tejidos, los organismos reguladores han creado normativas que orientan los procesos de consentimiento para la recogida de muestras de tejidos de donantes (2). Estas regulaciones pretenden, en parte, garantizar que las muestras de los donantes no se utilicen de forma contraria a sus valores morales, creencias y objetivos. Si bien en la mayoría de los casos estas normas son útiles para alcanzar este objetivo, en el caso de la donación de tejido cerebral consideramos que son insuficientes. Cada vez son más las publicaciones que señalan los problemas éticos específicos que plantean las tecnologías y aplicaciones, sobre todo los organoides cerebrales, que utilizan muestras de tejido cerebral (3-5). En este artículo examinamos las directrices estadounidenses (es decir, The Common Rule, Subpart A) para la donación de tejidos de donantes vivos y sugerimos que no logran alcanzar adecuadamente el propósito ético del consentimiento informado para la donación de tejido cerebral. Nos centramos en las directrices estadounidenses debido a la influencia documentada que los marcos normativos estadounidenses para la donación de tejidos pueden tener en las normativas propias de los países caribeños y latinoamericanos (6).

En la sección I ofrecemos una visión general de las variedades de la tecnología de organoides humanos. En la sección II analizamos algunas de las preocupaciones morales que ha suscitado la tecnología de organoides. En la sección III exploramos los retos y las posibles respuestas para obtener el consentimiento informado de los donantes. En la sección IV describimos el modelo actual de consentimiento informado de la norma común y argumentamos que no protege adecuadamente los intereses morales de los donantes. Por último, en la sección V proponemos mejoras de la norma común 2 para obtener el consentimiento de los donantes para la donación de tejido cerebral.

2. Sección I: descripción general de los usos

Los *organoides neurales humanos* son agregados tridimensionales de células neurales humanas cultivadas en el laboratorio a partir de células

madre o células sanas o tumorales derivadas de pacientes (5). Constituyen el desarrollo tecnológico más reciente para representar y estudiar la biología y las funciones cerebrales. Los organoides neurales pueden emplearse de diversas formas para estudiar la biología del cerebro. *Los trasplantes neuronales humanos* (también conocidos como xenoinjertos) amplían aún más el poder científico de este nuevo modelo. Al trasplantar organoides neuronales humanos a animales no humanos, los investigadores pueden estudiar las neuronas, la glía y otras células cerebrales humanas en el contexto de un organismo completo que se comporta (5). *Las quimeras neuronales humanas* son un tipo especial de trasplante en el que se inyectan células madre en un huésped no humano en una fase temprana del desarrollo embrionario (5). En la complementación de blastocisto, por ejemplo, las células madre trasplantadas sustituyen a la mayoría de las células del huésped en una región concreta del cerebro. La complementación de blastocitos se ha empleado en ratones, ratas y cerdos para diversos órganos (7). En las versiones actuales de este modelo aún no se han trasplantado células madre humanas, pero en principio no existe ningún obstáculo tecnológico para hacerlo en el futuro.

Los investigadores emplean estas nuevas técnicas y modelos de diversas maneras, con la promesa de un enorme beneficio potencial científico y médico, especialmente en la investigación del cáncer. Los organoides neuronales son especialmente útiles para desarrollar fármacos contra el cáncer dirigidos específicamente a las células tumorales. Dado que los organoides pueden desarrollarse a partir de tejido sano y tumoral, los investigadores pueden estudiar posibles fármacos dirigidos específicamente a las células tumorales sin dañar las células sanas (8). Además, esta técnica de cribado de fármacos puede utilizarse para adaptar los protocolos de tratamiento a cada paciente.

En la investigación básica, los organoides permiten explorar la relación entre los agentes infecciosos y el desarrollo del cáncer (8). Aunque ~20% de los casos de cáncer se han relacionado con agentes infecciosos, se sabe poco sobre la vía causal entre los patógenos y la transformación maligna. Los organoides facilitan los sistemas de

co-cultivo con diferentes tipos de patógenos para estudiar los procesos e identificar qué agentes (por ejemplo, bacterias y virus) son factores de riesgo.

Los organoides también proporcionan un medio para investigar los procesos mutacionales activos durante la homeostasis tisular y la tumorigénesis (8). Mediante el uso de la tecnología de edición genética CRISPER-Cas9, los investigadores pueden eliminar o insertar genes específicos de organoides sanos genéticamente estables y observar sus efectos. Por lo tanto, la estabilidad genética de los organoides sanos permite a los investigadores identificar la relación causal entre los procesos mutacionales específicos y las firmas de mutación. Por el contrario, la composición genéticamente heterogénea de los organoides tumorales modela las propiedades genéticas dinámicas de los tumores. Esto permite a los investigadores analizar cómo la heterogeneidad intratumoral afecta a la progresión del cáncer y a la resistencia terapéutica.

Dado el prometedor potencial científico y médico de los organoides, varias organizaciones nacionales e institucionales de investigación del cáncer han creado o tienen previsto crear biobancos vivos de organoides tumorales y sus correspondientes organoides derivados de tejidos normales. Entre las grandes organizaciones actuales figuran el Instituto Nacional del Cáncer de EU, Cancer Research UK, Wellcome Trust Sanger Institute del Reino Unido y la Fundación Hubrecht Organoid Technology de los Países Bajos: Human Cancer Model Initiative. Estos biobancos apoyarán los avances tanto en investigación básica como en medicina personalizada. Para el desarrollo de fármacos, los grandes biobancos aumentan la potencia estadística de las muestras con el fin de descubrir correlaciones entre marcadores genéticos con diferencias en la sensibilidad a los fármacos (8).

El desarrollo y la creación de grandes biobancos vivos implican muchos donantes. Estos donantes son partes interesadas en el uso y la gestión éticos de sus muestras. Sin embargo, algunas de estas partes interesadas encontrarán aspectos de la futura investigación objetables desde el punto de vista moral o religioso. Como explicamos más

adelante, esto es especialmente cierto en el caso de los organoides cerebrales humanos. Por otra parte, cuanto más sólidamente modelen los organoides cerebrales humanos las funciones y la complejidad de los cerebros humanos, mayor será la probabilidad de que desencadenen dilemas éticos (9). De hecho, investigadores y organizaciones como la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) ya han señalado varios de estos problemas éticos (5).

3. Ámbitos de preocupación ética

Varios trabajos han investigado las cuestiones éticas asociadas a la tecnología de organoides (3-5,10,11). En esta sección se expone una selección de estas preocupaciones éticas con el fin de establecer que algunos donantes potenciales tendrán preocupaciones morales no triviales sobre los organoides cerebrales y sus usos. Cabe destacar que excluimos las preocupaciones relacionadas con la consciencia o la percepción del dolor con organoides derivados de tejido del sistema nervioso central (SNC). El informe de la NASEM sostiene que no hay pruebas biológicas que sugieran que tales preocupaciones estén justificadas (5). Por lo tanto, por ahora dejamos de lado hipótesis lejanas y nos centramos en las preocupaciones éticas que rodean las aplicaciones actuales y previsibles de los organoides cerebrales.

Preocupación por el bienestar animal: los actuales modelos animales de enfermedades limitan la investigación de enfermedades cerebrales exclusivamente humanas. Los trasplantes de organoides neurales humanos y las quimeras ofrecen un método prometedor para superar estas limitaciones. A pesar de esta promesa tecnológica, algunos donantes pueden tener una o varias objeciones éticas o religiosas muy arraigadas contra los modelos de investigación que afectan negativamente al bienestar de los animales. Conscientes de ello, las normativas y prácticas actuales exigen a los investigadores que reduzcan al mínimo el número de animales utilizados, los sustituyan por otros modelos cuando sea posible, alivien y reduzcan al mínimo

el dolor y la angustia, y proporcionen unas condiciones de vida adecuadas (12).

Sin embargo, los miembros de algunas comunidades morales (grupos sociales que se organizan en torno a normas y valores) pueden oponerse universalmente a cualquier investigación perjudicial con animales, especialmente cuando no hay beneficio para el animal. Por ejemplo, aunque los organoides permiten a los investigadores escapar de las limitaciones de los modelos *in vitro*, “los animales huéspedes se utilizan esencialmente como biorreactores para generar nueva vasculatura para los organoides como medio de mantener su crecimiento y maduración (11 p. 466).

Preocupación por la ética de la mejora de las capacidades cognitivas: los trasplantes neuronales humanos y las quimeras plantean la posibilidad de una mejora cognitiva. Junto con el potencial de mejora cognitiva surgen preocupaciones éticas concomitantes sobre la ampliación de la capacidad de sufrimiento. Esta posibilidad puede suscitar preocupaciones similares a las anteriores.

Preocupación por la mezcla de animales no humanos y humanos: los miembros de algunas comunidades morales pueden oponerse, por motivos morales, a la mezcla de biología animal y humana. En particular, algunas tradiciones religiosas pueden sostener que la integración de células neurales animales con células neurales humanas desdibuja una distinción fundamental entre estos tipos de seres (5). Cuando las quimeras humano-animales tienen la posibilidad de adquirir cualidades distintivamente humanas, esa investigación puede interpretarse como un menoscabo de la dignidad y singularidad de los seres humanos (y de otras especies) (2). Además, los trasplantes de organoides cerebrales humano-animales plantean posibles problemas éticos, ya que las capacidades asociadas a la condición moral de los seres humanos se encuentran en el cerebro (3).

Preocupación por la usurpación de funciones divinas: algunas comunidades morales pueden oponerse a que los seres humanos “jueguen a ser Dios creando quimeras que quedan fuera de las cate-

gorías de seres creados por una deidad (5). Se trata de una objeción familiar a la biotecnología en general. Desde este punto de vista, los experimentos con organoides neuronales y quimeras quedan fuera del ámbito propio de los seres humanos e infringen las actividades reservadas a las deidades.

Objeciones a la mejora humana. Las mismas tecnologías que tienen usos terapéuticos también pueden utilizarse para la mejora. Varias encuestas realizadas a donantes potenciales y al público en general identifican preocupaciones morales sobre la investigación con organoides dirigida a este uso (4,10,13).

Objeciones al uso por empresas privadas con ánimo de lucro: de Jongh *et al.* (3), Haselager *et al.* (4), Bollinger *et al.* (10), en sus encuestas sobre las actitudes del público, observaron que a los encuestados les preocupaba que los conocimientos generados a partir de tejidos donados se utilizaran en beneficio de entidades privadas en lugar de limitarse a la investigación financiada con fondos públicos.

La lista anterior de preocupaciones éticas no pretende ser exhaustiva, sino más bien establecer dos puntos: En primer lugar, para los miembros de algunas comunidades morales, algunas aplicaciones actuales y futuras de la investigación con organoides cerebrales plantean preocupaciones éticas no triviales. En segundo lugar, estas preocupaciones éticas no son irracionales y se derivan de visiones del mundo razonables.

Por lo tanto, la investigación con organoides cerebrales plantea problemas éticos no triviales y razonables. Los donantes con preocupaciones éticas no triviales y razonables probablemente querrán saber si sus tejidos donados se utilizarán para tales fines. Dado el gran número de donantes que participarán en los bancos de tejidos actuales y futuros para la investigación de organoides cerebrales, merece la pena investigar si las directrices y normativas sobre el consentimiento informado para la investigación abordan adecuadamente esta preocupación.

4. Práctica actual

En términos muy generales, el proceso de consentimiento informado se basa en el respeto a las personas (o autonomía). La idea central es algo así: Cuando pretendemos implicar a otras personas en nuestros proyectos, éstas tienen derecho a conocer la naturaleza y el propósito de ese proyecto, sus riesgos y beneficios potenciales y cómo afectará a sus respectivos intereses, de modo que puedan decidir libremente por sí mismas si desean participar. Por lo tanto, un elemento crítico del proceso de consentimiento informado implica no sólo revelar información sobre un proyecto, sino discernir qué información es y no es relevante para los posibles participantes. En el contexto de los bancos de tejidos, el consentimiento informado depende, en parte, de la revelación a los donantes de los futuros usos y aplicaciones de las muestras de tejidos de los donantes en el contexto de sus preocupaciones éticas conocidas y previstas.

Las muestras pueden recogerse para un proyecto de investigación específico o para usos futuros aún desconocidos (es decir, usos secundarios). Cuando las muestras se recogen para un proyecto de investigación específico, los problemas relacionados con la divulgación se atenúan, ya que el proyecto específico puede describirse con precisión. En este apartado se describen dos problemas que dificultan una divulgación adecuada a la hora de recabar el consentimiento informado para el uso secundario de tejido cerebral. A continuación, se describen brevemente y se evalúan tres enfoques de la divulgación de usos y aplicaciones futuros. A continuación, evaluamos las normas actuales sobre consentimiento informado en Estados Unidos (Common Rule Subpart A). Por último, proponemos un modelo de consentimiento informado que mejora ambos.

4.1. Visión general de los modelos de divulgación de los usos futuros del tejido cerebral donado

Uno de los eternos retos a la hora de desarrollar procesos de consentimiento informado es determinar qué constituye una divulgación

adecuada. Cuando la información es demasiado amplia o general, se corre el riesgo de ocultar o excluir detalles que pueden ser relevantes para los participantes. Cuando la información es muy detallada y técnica, se corre el riesgo de sobrecargar y confundir a los participantes. Además, a la hora de determinar qué constituye una divulgación *adecuada*, los procesos de consentimiento informado deben equilibrar una serie de desiderata para diversas partes interesadas con valores y objetivos heterogéneos. En este artículo nos centramos en dos retos principales que plantea la divulgación adecuada en la donación de tejido cerebral: *El reto de la apertura y el reto de las ontologías infinitas*.

El reto de la apertura: un problema obvio a la hora de consentir la donación de tejido cerebral para futuras investigaciones es la imposibilidad de prever todas las posibles aplicaciones de la investigación. Esto es especialmente cierto cuando las muestras de tejido pueden transferirse a investigadores o colaboradores secundarios. La tecnología de organoides cerebrales aún está en pañales y pueden surgir aplicaciones inimaginables mucho después de que los donantes hayan dado su consentimiento. Como ya se ha señalado, algunas de esas aplicaciones futuras pueden ser moralmente objetables para algunos donantes. No es posible elaborar formularios de consentimiento que incluyan todos los posibles usos futuros.

El reto de las ontologías infinitas: un consentimiento adecuado requiere que se informe a los participantes de las categorías de investigación actuales y previsibles para las que pueden utilizarse sus muestras. Sin embargo, existe un número infinito de esquemas de categorización y grados de resolución que podrían emplearse para describir los usos futuros del tejido cerebral donado. Por ejemplo, se podrían categorizar los usos según el orden alfabético, las tecnologías y técnicas (por ejemplo, fenotipado molecular, xenoinjerto derivado de patente), o según la finalidad (por ejemplo, uso terapéutico, investigación básica, ensayos de fármacos, educación, etcétera).

Una vez seleccionado un esquema de categorización, aún hay que seleccionar el nivel de resolución. Por ejemplo, la propia “inves-

tigación básica” puede dividirse a su vez en subcategorías (por ejemplo, investigación sobre proteínas, sistema inmunitario, células madre, microorganismos, biomarcadores, etc.). Lo mismo ocurre con las categorías tecnológicas. El único y verdadero esquema de categorización y nivel de resolución no son los que “dividen el mundo por sus articulaciones”, sino los que se derivan de opciones normativas y pragmáticas. Es decir, los esquemas de categorización que elijamos reflejarán el trabajo que queremos que realicen.

Los responsables políticos han respondido a estos dos retos pragmáticos con diversos modelos, algunos mutuamente excluyentes y otros compatibles. En el contexto estadounidense, bastará con describir tres de ellos:

Consentimiento general: en este modelo, los donantes autorizan el *uso ilimitado* de sus muestras en la investigación secundaria (3). La ventaja del consentimiento general es que, al presentar una opción binaria de todo o nada, evita los problemas del carácter abierto y las ontologías infinitas. El donante da su consentimiento a todos los usos, presentes y futuros, o no lo da.

Sin embargo, hay dos desventajas importantes: En primer lugar, el consentimiento general puede reducir el número de donantes. Dado que una elección binaria ofrece a los donantes tan poco control sobre lo que ocurre con sus muestras, los donantes adversos al riesgo pueden preferir simplemente no participar. En segundo lugar, el consentimiento general sólo evita los problemas de la indefinición y las ontologías infinitas si no logra el objetivo ético del consentimiento informado.

Recordemos que uno de los objetivos éticos fundamentales de la obtención del consentimiento es garantizar que la participación se ajuste (o al menos no entre en conflicto) con los objetivos y valores de los donantes. El consentimiento general no describe ni explica adecuadamente los múltiples usos posibles de los tejidos donados. Por tanto, no puede decirse que los participantes comprendan adecuadamente cómo y si los posibles usos futuros se ajustan a sus objetivos y valores. No es un consentimiento *informado* en ningún sentido ético

significativo. Así pues, incluso para quienes dan su consentimiento, el consentimiento general corre el riesgo de violar el propósito ético básico del proceso de consentimiento. Estas críticas se reflejan en las conclusiones de Haselanger *et al.* (4), Lensink *et al.* (13) y DeVries *et al.* (14), según las cuales los posibles donantes y los legos consideran que el consentimiento amplio es insuficiente para abordar sus valores y preocupaciones en torno a la investigación con organoides.

Consentimiento específico y reconsentimiento:¹ Este modelo se encuentra en el extremo opuesto del espectro del consentimiento general. Los donantes dan su consentimiento para el uso de su tejido para proyectos de investigación específicos y vuelven a dar su consentimiento para cada nuevo proyecto. Maneja los desafíos de ontologías infinitas y abiertas porque al contactar y reconsentir a los donantes para cada uso específico, hace posible una descripción sólida del proyecto. Al hacerlo, este modelo respalda mejor el propósito ético del consentimiento informado porque garantiza mejor que cada uso de tejido se ajuste a los valores y preferencias del donante.

La principal objeción al modelo de consentimiento específico es la carga de tiempo y recursos que impone a las instituciones y los investigadores (15). Aunque los intentos de volver a ponerse en contacto con los donantes son relativamente sencillos por correo electrónico o mensaje de texto, estos métodos presentan el riesgo de tasas de respuesta bajas. Además, con el tiempo, la información de contacto puede perder vigencia. Esto reduce el número de muestras disponibles y puede afectar a la potencia estadística de algunos tipos de investigación. Sin duda, la información actual de los donantes podría rastrearse del mismo modo que los trabajadores sociales rastrean a las familias de los pacientes hospitalizados no acompañados. Sin embargo, un proceso de este tipo es presa de las preocupaciones originales sobre el coste de los procesos que requieren muchos recursos.

¹ 1A veces se le llama “consentimiento dinámico”. Por ejemplo, ver: Domaradzki y Pawlikowski (16).

Un último reto para el modelo de reconsentimiento tiene que ver con la privacidad de los datos. La posibilidad de volver a contactar para reconsentir implica un acceso continuo y relativamente fácil a la información que vincula una muestra de tejido (y la información genética que la acompaña) a un donante vivo. En los casos en que las muestras vayan a ser utilizadas por instituciones de investigación secundarias (públicas o privadas), la privacidad de los datos se convierte en una preocupación no trivial. Además, el mantenimiento de una base de datos que almacene esta información impondrá cargas financieras adicionales a las instituciones.

Consentimiento amplio: este modelo ocupa el término medio entre el consentimiento general y el específico. Se refiere a “un proceso por el cual los individuos donan sus muestras para una amplia gama de estudios futuros, sujetos a restricciones especificadas” (15 p. 3) La naturaleza precisa de las restricciones especificadas es intencionadamente vaga, y los donantes no vuelven a dar su consentimiento para cada uso de su muestra. Se considera que el consentimiento amplio equilibra la carga de tener que volver a dar el consentimiento para cada uso con el deseo de los donantes de asegurarse de que sus muestras no se utilicen de forma contraria a sus objetivos y valores.

Uno de los problemas que plantea el consentimiento amplio es la magnitud de los costes económicos y los recursos necesarios para mantener una infraestructura que rastree qué donantes han dado su consentimiento a qué tipo de proyectos (3,15). Además, no está claro que el consentimiento amplio evite con éxito los problemas de la indefinición y las ontologías infinitas, ya que es mudo en cuanto a la(s) categoría(s) ontológica(s) según la(s) cual(es) consienten los donantes.

Como veremos en la sección siguiente, el sistema normativo estadounidense (Subparte A de la norma común) emplea el consentimiento amplio e implica categorías tecnológicas para su ontología del consentimiento. Sin embargo, en las Secciones IV y V sostenemos que esta elección puede obstaculizar la finalidad moral del

consentimiento, y que las categorías de interés moral pueden servir mejor a este fin.

5. Evaluación de la Subparte A de la Norma común sobre el Consentimiento para la Donación de Tejidos

Pasamos ahora a la subparte A de la Norma común (46.116(d)1-7) para el “almacenamiento, mantenimiento y uso secundario de especímenes identificables (recogidos para investigaciones distintas de la investigación propuesta o con fines ajenos a la investigación)”. Tras evaluar esta sección de la norma común, sostenemos que no respalda adecuadamente la finalidad moral de recabar el consentimiento.

La primera característica digna de mención es que emplea explícitamente un marco de consentimiento amplio:

Se permite el *consentimiento amplio* para el almacenamiento, el mantenimiento y el uso secundario con fines de investigación de información privada identificable o bioespecímenes identificables (recogidos para estudios de investigación distintos de la investigación propuesta o con fines ajenos a la investigación) como alternativa a los requisitos del consentimiento informado [...] (la cursiva es del autor).

Recordemos que el consentimiento amplio (a diferencia del consentimiento general) restringe los usos futuros a los tipos de investigación identificados en el consentimiento. Por lo tanto, las instituciones de investigación y los bancos de tejidos deben proporcionar:

[a] descripción general de los *tipos* de investigación que pueden llevarse a cabo con la información privada identificable o los bioespecímenes identificables. Esta descripción debe incluir información suficiente para que una persona razonable pueda esperar que el consentimiento amplio permita los *tipos* de investigación realizados (cursiva añadida para subrayar);

En particular, no existe ningún requisito normativo que obligue a proporcionar detalles sobre estudios de investigación específicos. En su lugar, las instituciones y los bancos de tejidos pueden proporcionar a los donantes o a sus representantes

una declaración de que *no* se les informará de los detalles de ningún estudio de investigación específico que pueda llevarse a cabo utilizando información privada identificable del sujeto o bioespecímenes identificables, *incluidos los fines de la investigación*, y de que podrían haber optado por no dar su consentimiento a algunos de esos estudios de investigación específicos (5) (la cursiva es nuestra para subrayar);

El amplio marco de consentimiento que constituye la norma reguladora funciona como un *mínimo* ético. La aceptación de este mínimo depende, en parte, de su capacidad para hacer realidad el propósito ético de recabar el consentimiento.

5.1. Valoración ética de la subparte A de la norma común (46.116(d)1-7)

Uno de los principales objetivos de la obtención del consentimiento es garantizar que los proyectos en los que participan los usuarios se ajustan o no entran en conflicto con sus valores, creencias y objetivos más arraigados. Por lo tanto, parte del ideal ético para el consentimiento del donante de tejido cerebral es que cada uso de un tejido donado se ajuste a los valores y objetivos del donante, o al menos no entre en conflicto con ellos. Aunque no es realista exigir que las políticas reguladoras se ajusten perfectamente al ideal ético, los marcos reguladores deben aspirar a cerrar continuamente la brecha entre lo real y lo ideal en el contexto de lo posible. En esta sección argumentamos que la Normativa Común no garantiza adecuadamente el ideal ético porque responde mal al reto ontológico: emplea un consentimiento amplio que concibe el uso en términos de categorías tecnológicas más que morales. Sin embargo, los participantes otorgan o deniegan su consentimiento en función de las dimensiones morales de un uso.

Ontología de los tipos de investigación y grado de resolución

Si los donantes no reciben información relevante para sus preocupaciones morales, entonces la norma común no garantiza adecuadamente la finalidad moral del consentimiento informado. Como ya se ha indicado, la norma común exige que los investigadores revelen los tipos de investigación que pueden llevarse a cabo con las muestras o la información personal donadas. Esencialmente, la norma común enmarca la divulgación en términos de categorías *tecnológicas* de investigación. Sin embargo, el cumplimiento de un objetivo fundamental del consentimiento informado exige que los donantes reciban información relevante para las categorías *morales* de interés. Los donantes potenciales se oponen a tipos de tecnología por las implicaciones morales, los fines o los efectos de esas tecnologías, no por una aversión inherente a una tecnología o técnica per se. Este desajuste entre las categorías que estructuran actualmente la divulgación y las categorías relevantes para las preocupaciones morales de los donantes implica que la divulgación no siempre responderá adecuadamente a las necesidades de los donantes.

La incapacidad de la norma común para garantizar adecuadamente el consentimiento informado se deriva de su incapacidad para abordar adecuadamente el reto de las ontologías infinitas. Recordemos que el reto de las ontologías infinitas sostiene que existe un número infinito de posibles esquemas de categorías y grados de resolución que se podrían emplear para categorizar los usos del tejido cerebral donado. La norma común categoriza según los *tipos* de investigación, entendidos de forma más natural como *tipos tecnológicos*.

Las categorías morales, por supuesto, pueden inferirse a menudo de las categorías tecnológicas. Por ejemplo, las quimeras neuronales humanas son un tipo de investigación del que pueden inferirse las categorías moralmente relevantes “investigación con células madre” e “investigación con animales”. Sin embargo, hay otros “*tipos*” de investigación (en el sentido tecnológico) que utilizan tejido cerebral donado de los que no hay inferencias obvias (legas) a categorías

moralmente relevantes de interés. Por ejemplo, algunos *tipos* (tecnológicos) de investigación pueden utilizarse con diversos *fines*, como terapéuticos y de mejora. Las encuestas realizadas entre posibles donantes y legos revelan que algunos grupos consideran esto último moralmente objetable y, por tanto, pueden necesitar esta información para dar un verdadero consentimiento (10,16). En resumen, las categorías tecnológicas no revelan de forma fiable las categorías morales.

Tal vez la solución sea insistir en descripciones muy detalladas de las posibles investigaciones para las que puede utilizarse una muestra. Pero incluso las descripciones muy detalladas de futuras investigaciones pueden no revelar cierta información moralmente relevante a los donantes. Por ejemplo, las encuestas sobre las actitudes del público hacia la donación de tejidos revelan una gran preocupación sobre si los frutos de la investigación con tejidos donados se destinarán al beneficio privado o al bien público (10,16,17). Una vez más, las descripciones tecnológicas no revelan necesariamente información relevante para las preocupaciones morales.

La norma común emplea “tipos de investigación” para abordar el reto de las ontologías infinitas. Esta opción, aunque útil, se ajusta imperfectamente a la finalidad moral del consentimiento, que debería identificar las categorías morales de interés de los participantes. De ello se deduce que las prácticas de consentimiento informado deben modificarse para revelar información y recabar el consentimiento sobre categorías de preocupaciones morales conocidas, además de los posibles tipos tecnológicos de investigación. Estas categorías pueden extraerse de la floreciente literatura de encuestas, informes y trabajos filosóficos que investigan las preocupaciones morales asociadas a la investigación con organoides cerebrales (véase la Sección II).

La modificación de las prácticas de consentimiento para revelar y recabar información sobre las categorías conocidas de preocupación moral contribuirá a cerrar la brecha entre los procesos de consentimiento actuales y el ideal ético. Además, ayuda a abordar el reto de la

indefinición, ya que las categorías de preocupación moral permanecen fijas y se aplicarán independientemente de los tipos (técnicas y tecnologías) de investigación que se desarrollen en un futuro lejano. Es cierto que esta modificación no resuelve por completo el problema de la indefinición, ya que exigiría anticiparse a todas las posibles áreas de preocupación moral que planteen las aplicaciones en un futuro lejano. No obstante, la adición de categorías morales de preocupación reconocidas acerca más el proceso de consentimiento informado al ideal ético que la práctica actual de revelar únicamente los usos futuros, entendidos principalmente en términos de tipos de tecnología.

Sección V: orientación práctica para reducir la brecha entre las prácticas de consentimiento real e ideal

El desarrollo de una política universal para la divulgación de información en la obtención del consentimiento es un reto, ya que los biobancos pueden tener diferentes características contextuales, como la demografía, la geografía, la cultura y el contexto histórico. Cuanto más grande sea el biobanco (por ejemplo, los biobancos nacionales), cuanto más diversas sean las poblaciones a las que servirá, menos probable será que exista una única política de recogida de consentimientos que aborde adecuadamente las necesidades únicas de cada una de ellas. Por otra parte, las instituciones y los organismos reguladores exigen cierto nivel de normalización para evitar perjuicios a los donantes.

Para reducir la brecha entre el ideal ético y la actual política de consentimiento informado para uso secundario, sugerimos ofrecer:

1. descripciones más sólidas desde el punto de vista moral de las categorías de investigación,
2. opciones de exclusión voluntaria de las principales categorías morales de interés conocidas, y
3. la posibilidad de solicitar reconsideraciones.

El consentimiento amplio es imperfecto, pero no carece de mérito y es el modelo preferido por el público en *general si el consentimiento general y la reconsideración son las únicas opciones posibles* (14). Muy a menudo, las preocupaciones morales pueden deducirse razonablemente de las descripciones de las categorías tecnológicas, especialmente cuando se incluye la finalidad de la investigación. El propio consentimiento general puede mejorarse haciendo explícitas las características, finalidades e implicaciones moralmente relevantes de las categorías tecnológicas. Además, los formularios de consentimiento pueden incluir una lista de comprobación que permita a los donantes optar por no participar en usos que impliquen importantes ámbitos conocidos de preocupación moral, como los señalados en la Sección II.

No obstante, cuando se trata de tecnología incipiente, no todas las preocupaciones morales pueden preverse o deducirse de las categorías generales que los investigadores seleccionan para el consentimiento amplio. Mientras que algunos donantes pueden ser indiferentes a lo que ocurra con su donación de tejidos o considerar suficiente el consentimiento amplio, otros pueden no serlo. Para respetar las preocupaciones de este último grupo, los donantes deberían poder optar por tener consentimientos específicos para cada proyecto de investigación. Por lo tanto, el consentimiento informado debe complementar el consentimiento amplio con la posibilidad de que los donantes vuelvan a dar su consentimiento para cada proyecto.

Compensaciones

Muy pocas políticas se aplican sin compensaciones, y nuestras sugerencias no son una excepción. Aquí abordamos dos categorías de cargas: Las que soportan los donantes y las que soportan los investigadores y las instituciones de investigación. En cuanto a las segundas, ofrecer a los donantes la oportunidad de excluir selectivamente sus muestras de futuras investigaciones porque violan una o más categorías morales de interés requiere un sistema de seguimiento de las preferencias a lo largo del tiempo. Estos sistemas también deben

rastrear quién quiere que se reconsidere su consentimiento y dedicar tiempo a buscar reconsideraciones. Todo este proceso de seguimiento y re consentimiento requiere tiempo, recursos y dinero que podrían haberse dedicado a la investigación o a otras actividades importantes.

Nuestras propuestas también entrañan riesgos potenciales para los donantes, ya que la reconsideración exige vincular la información personal a las muestras de tejido. Los sistemas que vinculan la información personal, las preferencias y los datos de contacto de los donantes plantean riesgos asociados al robo de datos o la discriminación. Por lo tanto, las instituciones deben dedicar recursos adicionales a garantizar altos niveles de seguridad de los datos de los donantes que solicitan re consentimientos.

Los mayores riesgos para la seguridad de los datos de estos donantes pueden abordarse divulgándolos. Es decir, debe informarse a los donantes que elijan la opción de re consentimiento o de exclusión voluntaria de determinados tipos morales de investigación del riesgo adicional de seguridad de los datos en que incurren. Ninguna tecnología de seguridad puede superar el hecho de que mantener un vínculo entre la información personal de un donante y una muestra de tejido crea un riesgo de seguridad mayor que si no existiera ningún vínculo. Las precauciones de la institución en materia de seguridad de los datos deben explicarse de forma inteligible para un profano, con la advertencia de que la seguridad de los datos nunca está exenta de riesgos al 100%. Los posibles donantes pueden entonces decidir por sí mismos si los riesgos de seguridad compensan los beneficios derivados de la restricción de usos o si incluso quieren donar. El punto esencial con respecto a las compensaciones que rodean al riesgo de seguridad de los datos es que es el donante (informado) quien debe hacerlas basándose en sus propios valores y preocupaciones.

El problema más difícil gira en torno a los costes adicionales soportados por los investigadores y sus instituciones. Un factor atenuante es que existe incertidumbre en torno a la proporción de donantes que querrán restricciones sobre usos secundarios o un consentimiento específico. Por ejemplo, en una amplia encuesta en la

que se ofrecía a los encuestados estadounidenses la posibilidad de elegir entre el consentimiento general, las variaciones del consentimiento amplio y el consentimiento específico, el 45% respondió que el consentimiento específico era el peor sistema de consentimiento. El 35% de los encuestados afirmó que el consentimiento amplio seguía siendo inaceptable (pero no la peor opción), aunque era la más favorecida.¹⁴ Domaradzki y Pawlikowski¹⁶ revisaron otras 61 encuestas y también encontraron actitudes diversas hacia los distintos sistemas de consentimiento. Sin embargo, constataron de forma sistemática en todas las encuestas que sólo una pequeña minoría está a favor del modelo de re consentimiento. Dado que es probable que la re consentimiento sea la propuesta más costosa de aplicar, los resultados de la encuesta deberían disipar la preocupación de que la investigación sobre tejidos cerebrales se vea indebidamente obstaculizada por la necesidad de re consentir para cada muestra antes de cada nuevo uso. Existen pruebas sólidas de que pocos donantes elegirán esta opción.

Por último, debemos abordar el costo de un sistema que realiza un seguimiento de las categorías morales de las que algunos donantes para investigación quieren prescindir. El coste es en parte una cuestión empírica. Las bases de datos ya vinculan información genética y demográfica a muestras de tejido cerebral (anónimas o no). Es probable que, sin demasiado coste adicional, esas bases de datos puedan modificarse para que también contengan información sobre las restricciones de uso de una muestra.

El otro aspecto del compromiso es normativo. Ciertamente, no podemos esperar que nuestro compromiso con un consentimiento sólido de los donantes no tenga coste alguno. Debemos sopesar el valor de recabar y mantener un auténtico consentimiento informado frente al coste de hacerlo. Las instituciones se comprometen a llevar a cabo procesos de consentimiento porque, entre otras razones pragmáticas, es una parte necesaria de la investigación. Por tanto, si el cumplimiento de los procesos de consentimiento impone costes prohibitivos a la investigación, debemos replantearnos nuestro enfoque del consentimiento. Afortunadamente, no hay pruebas que sugieran

que este sea el caso. La carga de la prueba recae en quien afirme que el coste de modificar las bases de datos existentes para albergar categorías de información adicionales será tan elevado que hará que la investigación con tejido cerebral resulte económicamente prohibitiva.

6. Conclusión

No creemos que nuestras sugerencias sean radicales. En todo caso, armonizan los procesos de consentimiento para la donación de tejido cerebral con las políticas existentes en otras partes de la norma común. Consideremos, por ejemplo, las políticas de consentimiento para la donación de células madre pluripotentes humanas (iPSC) y células madre embrionarias humanas (hESC). La norma común reconoce que los miembros de algunas comunidades morales tendrán profundos compromisos morales sobre el uso de estas células. Por lo tanto, con el fin de garantizar que se respeten las preocupaciones morales de los donantes, la Regla Común exige una amplia divulgación de los usos potenciales en términos de categorías conocidas de preocupación moral (45 CFR Parte 46, Subparte A). Por ejemplo, los investigadores deben declarar que las hESC o iPSC y/o las líneas celulares podrían utilizarse en investigaciones que impliquen la manipulación genética de las células o la mezcla de células humanas y no humanas en modelos animales. La naturaleza moralmente delicada de la investigación sobre organoides cerebrales exige extender la misma lógica al caso de la donación de células cerebrales.

En este artículo hemos argumentado que las actuales directrices sobre consentimiento informado de la norma común no apoyan adecuadamente el objetivo moral primordial de obtener el consentimiento. Las prácticas de consentimiento en la investigación médica se desarrollaron para garantizar que la participación de los sujetos se ajusta o no entra en conflicto con sus valores, creencias y objetivos considerados. La decisión de los posibles donantes de tejido cerebral de dar realmente su consentimiento dependerá de sus compromisos normativos, por lo que el consentimiento depende de cómo se

revelen y comuniquen explícitamente los aspectos normativos de la posible investigación futura.

La norma común emplea un modelo de consentimiento amplio e implica que los tipos de investigación secundaria deben revelarse en términos de tipos de tecnología. Sin embargo, las categorías tecnológicas no siempre implican obviamente categorías morales de interés. Además, dado que las categorías morales son un factor primordial que determina si un posible donante dará su consentimiento, estas categorías morales de uso deben explicitarse para garantizar un auténtico consentimiento informado.

Para lograr este fin, hemos sugerido que el proceso de consentimiento informado para la obtención de tejidos cerebrales proporcione descripciones más sólidas desde el punto de vista moral de las categorías de investigación, opciones de exclusión de las principales categorías morales de preocupación conocidas y la oportunidad de solicitar reconsideraciones.

Referencias

1. Kairiyama E, Martínez Pardo ME, Sánchez Noda E, Otero I. Overview on radiation and tissue banking in Latin America. *Cell and Tissue Banking*. 2018; 19(2):249–57. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9699-9>
2. Walton P, Pérez-Blanco A, Beed S, Glazier A, Ferreira D, Kingdon J. Organ and Tissue Donation Consent Model and Intent to Donate Registries: Recommendations from an International Consensus Forum. *Transplant Direct*. 2023; 9(5):e1416–6. <https://doi.org/10.1097%2FTXD.0000000000001416>
3. National Academies of Science, Engineering, and Medicine. *The Emerging Field of Human Neural Organoids, Transplants, and Chimeras*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2021. <https://doi.org/10.17226/26078>
4. Haselager DR, Boers SN, Jongsma KR, Vinkers CH, Broekman ML, Bredenoord AL. Breeding brains? Patients' and laymen's perspectives on cerebral organoids. *Regenerative Medicine*. 2020; 15(12):2351–60. <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0108>
5. de Jongh D, Massey EK, Berishvili E, Fonseca LM, Lebreton F, Bellofatto K. Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022; 13(1). Disponible en: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-022-02950-9>
6. Molina CP. Regulation of Tissue Engineered Devices in some Latin American Countries: Development and External Influences*. *Universitas Odontológica*

- [Internet]. 2018 [citado 7 de agosto de 2023]; 37(79). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2312/231267124003/html/>
7. Founta KM, Papanayotou C. In Vivo Generation of Organs by Blastocyst Complementation: Advances and Challenges. *International Journal of Stem Cells*. 2021; 15(2). <https://doi.org/10.15283/ijsc21122>
 8. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nature Reviews Cancer* [Internet]. 2018; 18(7):407–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41568-018-0007-6>
 9. Hyun I, Scharf-Deering JC, Lunshof JE. Ethical issues related to brain organoid research. *Brain Research*. 2020; 1732:146653. <https://doi.org/10.1016/j.brain-res.2020.146653>
 10. De Vries RG, Tomlinson T, Kim HM, Krenz C, Haggerty D, Ryan KA. Understanding the Public's Reservations about Broad Consent and Study-By-Study Consent for Donations to a Biobank: Results of a National Survey. Sapino A, editor. *PLOS ONE*. 2016; 11(7):e0159113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159113>
 11. Bollinger J, May E, Mathews D, Donowitz M, Sugarman J. Patients' perspectives on the derivation and use of organoids. *Stem Cell Reports*. 2021; 16(8):1874–83. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.07.004>
 12. Chen HI, Wolf JA, Blue R, Song MM, Moreno JD, Ming G. Transplantation of Human Brain Organoids: Revisiting the Science and Ethics of Brain Chimeras. *Cell Stem Cell*. 2019; 25(4):462–72. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.09.002>
 13. National Association for Biomedical Research. Oversight: NABR.ORG [Internet]. www.nabr.org. 2020 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nabr.org/biomedical-research/oversight>
 14. Lensink MA, Boers SN, Jongsma KR, Carter SE, van der Ent CK, Bredenoord AL. Organoids for personalized treatment of Cystic Fibrosis: Professional perspectives on the ethics and governance of organoid biobanking. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021; 20(3):443–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.015>
 15. Domaradzki J, Pawlikowski J. Public Attitudes toward Biobanking of Human Biological Material for Research Purposes: A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2019 [citado 16 de noviembre de 2020]; 16(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617000/#B44-ijerph-16-02209>
 16. Wendler D. Broad versus Blanket Consent for Research with Human Biological Samples. *Hastings Center Report*. 2013; 43(5):3–4. <https://doi.org/10.1002/hast.200>
 17. Beskow LM. Lessons from HeLa Cells: The Ethics and Policy of Biospecimens. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2016; 17(1):395–417. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022536>

Esta obra está bajo licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-No-Comercial-CompartirIgual 4.0.

