

Cuestiones de importancia crítica sobre biobancos internacionales

Moderador: Jim Vaught^{1*}

Experto: Akin Abayomi,² Tim Peakman,³ Peter Watson,^{4,5} Lise Matzke,⁶ y Helen Moore⁷

Los biobancos con propósitos clínicos o de investigación incluyen la obtención, el procesamiento, el almacenamiento y el análisis de muestras biológicas. Existe hoy un amplio reconocimiento de que los biobancos involucran una compleja serie de consideraciones técnicas y éticas o reglamentarias. Las políticas y los procedimientos sobre biobancos con frecuencia se documentan mediante prácticas recomendadas que habitualmente son voluntarias pero pueden complementarse y reforzarse mediante estrictas normas y reglamentaciones que regulan los consentimientos informados, la privacidad, los controles de calidad y otras cuestiones de importancia. Dado que los biobancos surgieron como un esfuerzo mundial, y las redes nacionales y la colaboración internacional se han convertido en la norma, se ha vuelto incluso más esencial la necesidad de coordinación de las prácticas y el desarrollo de normas de calidad. Además, los biobancos son habitualmente una iniciativa comercial, en el sentido de que deben desarrollarse planes comerciales y estratégicos formales para garantizar la supervivencia a largo plazo de los programas de investigación relacionados. A medida que se desarrollan nuevas tecnologías para el uso de muestras biológicas a fin de diagnosticar y tratar las enfermedades, así como para evaluar los riesgos genéticos, los pacientes se están volviendo cada vez más conscientes de la importancia y los beneficios de los biobancos como parte de la infraestructura médica. Como resultado, los pacientes que donan muestras biológicas están cada vez más interesados en aprender más sobre el uso de sus propias muestras y en conocer los resultados reales de la investigación. Uno de los aspectos de estas actitudes en evolución hacia los biobancos se abordó en una publicación de Preguntas

y respuestas anterior en relación con la “propiedad” de las muestras biológicas en la edición de enero de 2011 de *Clinical Chemistry* (Gronowski y cols.; *Clin Chem* 57:540–4).

A partir de la amplia serie de cuestiones que podrían abordarse, esta publicación de Preguntas y respuestas se enfoca en algunas cuestiones esenciales que los biobancos podrían estar enfrentando hoy: gestión de calidad, diseño de la red de biobancos, sostenibilidad a largo plazo, transmisión de la importancia de los biobancos al público y la devolución de los resultados de la investigación a los donantes de muestras biológicas. Cinco expertos involucrados en los programas de biobancos nacionales e internacionales analizan aquí estos temas complejos.

¿Cuáles son algunos de los temas de importancia en relación con la gestión de calidad en la obtención, el procesamiento y el almacenamiento de las muestras?



Tim Peakman: Los biobancos deberían apuntar a obtener y almacenar muestras y datos relacionados en la forma más útil posible para la investigación científica. Esto significa que deberían representar el entorno biológico al momento de la obtención de la forma más próxima posible y

¹ Editor, *Conservación biológica y biobancos*, y Presidente electo, International Society for Biological and Environmental Repositories (Sociedad Internacional para Depósitos Biológicos y Ambientales), Rockville; ² Jefe de Patología y titular, División de Hematología, University of Stellenbosch (Universidad de Stellenbosch), Ciudad del Cabo, Sudáfrica; ³ Subdirector General, UK Biobank, Adwood, Stockport, Reino Unido; ⁴ Profesor, Departamento de Patología, British Columbia Cancer Agency (Agencia del Cáncer de Columbia Británica), Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ⁵ Profesor, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, University of British Columbia (Universidad de Columbia Británica), Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ⁶ Gerente de proyectos, Oficina de Formación y Educación sobre Biobancos, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, University of British Columbia–Vancouver General Hospital (Universidad de Columbia Británica–Hospital General de Van-

couver), Vancouver, Columbia Británica, Canadá, y Deeley Research Centre (Centro de Investigación Deeley), Victoria, Columbia Británica, Canadá; ⁷ Jefa, Biorepositories and Biospecimen Research Branch, Cancer Diagnosis Program, US National Cancer Institute (Subdivisión de Investigación de Depósitos Biológicos y Muestras Biológicas, Programa de Diagnóstico del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, Bethesda

* Dirigir correspondencia para estos autores a: 9609 Medical Center Drive Rockville, MD 20852. Fax 301-480-4814; correo electrónico: vaughtj@mail.nih.gov.

Recibido para la publicación el 20 de mayo de 2014; Aceptado para la publicación el 24 de junio de 2014.

© 2014 American Association for Clinical Chemistry

debería evitarse en la mayor medida posible la introducción de variación en el modo de obtención y procesamiento. Cuando los casos y controles provienen de diferentes fuentes, este problema puede ser particularmente agudo (con la excepción de estudios puramente genéticos). En los estudios en los que las muestras se envían a una diferente ubicación para el procesamiento, la demora entre la obtención y la estabilización puede conducir a la pérdida de algunos marcadores inestables. En los casos en que las muestras se procesan en instalaciones locales, el mantenimiento del procesamiento consistente dentro de las instalaciones puede constituir un desafío. Las oportunidades relativas de diversas exposiciones son habitualmente 1.2–1.5, de modo que la introducción de variación ilimitada o sin control puede conducir a pasar por alto asociaciones débiles, realizar investigaciones adicionales de asociaciones falsas o a incrementos considerables en los costos dado que el tamaño de las muestras se aumenta para mejorar la capacidad del estudio.

En el caso de diversos estudios, la principal fuente de variación se encuentra en la etapa preanalítica; dicho de otro modo, en la obtención, el transporte y el procesamiento antes de la estabilización a bajas temperaturas o en matrices tales como las tarjetas para la obtención de sangre. Esto puede administrarse mediante la implementación de un programa de calidad adecuado que apunte a volver lo más consistente posible el proceso de obtención y procesamiento de muestras. Los esquemas formales de calidad tales como ISO 9001:2008 pueden ser útiles para estudios de mayor volumen; sin embargo, ya sea que se obtenga una acreditación formal o se adopte un enfoque basado en el laboratorio, el proceso de gestión de calidad debe incluir la documentación completa del rastro de procesamiento de muestras (que incluye fechas, horarios, temperaturas, ubicación, operador, etc.), uso de procedimientos normalizados de trabajo (SOP),⁸ capacitación, auditorías, revisión de materiales básicos, etc. Pueden llevarse a cabo pasos prácticos para reducir la variabilidad introducida que apunten a garantizar que el tiempo de obtención desde la prestación voluntaria hasta la estabilización es lo más consistente posible en todas las muestras y cualquier procesamiento previo (tal como el tiempo de coagulación de los tubos de suero) se encuentra normalizado. Finalmente, la calidad de la anotación de la muestra debe garantizarse mediante enfoques tales como códigos de barras que mantienen la precisión de la asignación de las muestras y evitan el riesgo de la identificación errónea que puede generar resultados positivos falsos.

También es importante determinar de forma empírica la estabilidad de las muestras conforme al

protocolo de obtención específico y si esto resulta suficiente para el fin determinado. Diversos analitos son considerablemente estables en la sangre si se transportan y procesan a 4 °C y, con algunas excepciones, aquellos analitos que no son estables solo realizan la degradación de un porcentaje reducido pasadas las 24 h. El establecimiento de sistemas y procesos para evitar esta pérdida marginal puede ser costoso e innecesario.



Peter Watson y Lise Matzke: La gestión de calidad (QM) es un componente esencial de la operación y el mantenimiento de un biobanco. Al final del día, se aplica el dicho “si metes basura, sacas basura”, o eso dicen. En términos operativos, los biobancos deben poder realizar el

seguimiento de cada muestra biológica obtenida, procesada, almacenada y distribuida desde las instalaciones para gestionar la calidad de las muestras biológicas y garantizar la efectividad en el uso futuro. La calidad se gestiona a través de un sistema establecido que comprueba que las muestras biológicas se manipulan adecuadamente. Tales sistemas de calidad involucran la creación y el mantenimiento de protocolos de procesos precisos, procedimientos normalizados de trabajo y las actividades que verifican que el personal del biobanco cumple con estos protocolos (capacitación y formación del personal). Además, las normas y prácticas recomendadas determinadas por las organizaciones internacionales, como la Sociedad Internacional para Depósitos Biológicos y Ambientales y el Instituto Nacional del Cáncer, establecen las directrices respecto de las cuestiones, proporcionan un punto de referencia para el contenido de esta documentación y facilitan la armonización a través de organizaciones nacionales y hasta los proyectos individuales.



La implementación de actividades de gestión de calidad requiere tiempo y una estrategia de provisión de recursos que puede ser muy costosa. Por lo tanto, el alcance y la escala del programa deberían estar dictados por el alcance y la escala del biobanco y la naturaleza de la investi-

⁸ Abreviaturas no estándar: SOP, procedimiento normalizado de trabajo; QM, gestión de calidad.

gación que intenta respaldar. Un biobanco que respalda la investigación de detección básica puede escoger un enfoque de gestión de calidad primario diferente de aquel escogido por un biobanco destinado a respaldar estudios de validación multicéntricos. La formación y capacitación adecuadas del personal del biobanco así como un mecanismo de seguimiento para garantizar que la capacitación esté actualizada y sea específica según el rol constituyen partes esenciales de la estrategia de gestión de calidad general. Esto ayuda a garantizar la aplicación consistente e informada de las medidas de control de calidad y garantía de calidad. El proceso de revisión de un sistema de gestión de calidad permite la evaluación de lo que funciona y lo que no funciona en la gestión de calidad y la capacidad para realizar cambios.

Existen varios tipos de programas de garantía de calidad externa que se ofrecen a escala internacional y constituyen estrategias complementarias para elevar el nivel de la disciplina de los biobancos. Algunos definen un nivel superior y usan un proceso externo de evaluación y medición de calidad de productos, mientras que el enfoque de otros programas es el de definir un nivel mínimo y concentrarse en la educación. Un ejemplo del último tipo de enfoque, que une todos estos componentes de gestión de calidad, es el concepto de la certificación de biobancos, ampliamente aplicable a todas las entidades que gestionan las muestras biológicas y ofrecido por el Canadian Tumour Tissue Repository (Depósito de Tejidos Tumorales de Canadá) y UBC Biobank Resource Centre (Centro de Recursos de Biobancos UBC).



Helen Moore: La calidad puede tener significados muy diversos para diferentes personas. Uno podría pensar en la gestión de la calidad como el proceso seguido a la determinación de que, al final, se obtiene lo que uno definió que obtendría. En el caso de los biobancos, la gestión de la calidad seguiría a la compleja serie de procedimientos realizados para inscribir al participante de una investigación y obtener, procesar, anotar y almacenar muestras biológicas, y determinar si dicho proceso produjo muestras biológicas y datos relacionados suficientes para el propósito que se obtuvieron. Los elementos fundamentales incluirían procedimientos normalizados de trabajo de amplia documentación que se comprenden y aceptan por aquellos encargados de obtener, procesar y almacenar muestras biológicas, así

como realizar capacitaciones sobre procedimientos normalizados de trabajo y anotaciones de desviaciones de los procedimientos normalizados de trabajo. Los criterios de calidad deben establecerse desde el principio y deben usarse métricas adecuadas y pruebas analíticas para evaluar los procesos y determinar si se cumplieron los criterios de calidad. Contar con un plan de gestión de calidad vigente para los biobancos no significa que se espera la perfección; de hecho, es importante que el alcance de la gestión de calidad sea razonable y se contemplen errores. Por ejemplo, cierto nivel de degradación de muestras biológicas puede ser inevitable en determinadas circunstancias. Ser consciente de esta posibilidad y poder medir la degradación relativa forma parte del plan de gestión de calidad. Una gestión de calidad adecuada en los biobancos en el mejor de los casos puede dar como resultado una mayor calidad y reproducibilidad de los resultados de la investigación mediante el uso de muestras biológicas.



Akin Abayomi: En África, donde las temperaturas ambiente extremas son normales junto con las potenciales amplias distancias geográficas que las muestras pueden necesitar atravesar, la atención detallada resulta esencial. Los procedimientos normalizados de trabajo claros y comprensibles así como las actividades de capacitación frecuentes, particularmente en los sitios de investigación de adquisición de muestras, son clave para garantizar la integridad de las muestras. El énfasis está cambiando hacia la reducción al mínimo de las variables preanalíticas, que necesita tener la posibilidad de conducir el proceso de estabilización de la fisiología de la muestra más cerca del donante. Esto es posible con una logística adecuada y una actividad de equipo estratégica complementadas con operaciones sincronizadas entre los investigadores y los equipos de biobancos. La comunicación resulta esencial en este proceso. El desarrollo de equipos y el envío a los sitios de obtención con una capacitación adecuada y una actividad operativa normalizada a lo largo de la ruta de la muestra hasta su llegada al sitio de almacenamiento final son obligatorios en este proceso. Si la creación de la estirpe celular forma parte del menú de operaciones, cuando antes se aislen las células mononucleares de sangre y se congelen o procesen, mejores serán los resultados. Este proceso puede comenzar en el sitio de obtención a fin de estabilizar las células y completarse en una instalación central. La dotación de personal en los sitios de

obtención periféricos deberá complementarse con la enseñanza de habilidades adicionales y la adaptación de la infraestructura a este objetivo. El uso del almacenamiento a temperatura ambiente emergente y la tecnología de transporte para estabilizar la muestra completa al momento de la obtención o inmediatamente después del aislamiento de los ácidos nucleicos pueden ser opciones útiles en algunos entornos.

¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los biobancos centralizados en comparación con los biobancos individuales o locales?

Tim Peakman: No existe una respuesta correcta o incorrecta sobre si un estudio debería adoptar el procesamiento y archivo de muestras en forma centralizada o local. Esto dependerá de factores tales como el tamaño del estudio, las proporciones diarias de captación de voluntarios y obtención de muestras, el desempeño del procesamiento de muestras, la complejidad de los protocolos de procesamiento, el presupuesto disponible y la experiencia del equipo de estudio. Como regla general, una vez que los estudios alcanzan cierto tamaño y cierta proporción de incremento de muestras, los biobancos centralizados ofrecen una cantidad de ventajas pero esto depende del estudio. El uso de la automatización posibilita el procesamiento de cantidades mucho mayores de muestras diariamente de forma mucho más consistente y un rastreo de datos sólido, seguro y anónimo. Los datos de calidad se registran como parte del proceso y, si el almacenamiento de las muestras y la recuperación están automatizados, las muestras pueden almacenarse y recuperarse de forma rápida a partir de entornos muy estables y de baja temperatura con total precisión. Frente a esto, el costo del establecimiento y mantenimiento de los servicios centrales es alto y con frecuencia las muestras deben enviarse desde los centros de obtención, lo que introduce demoras en el procesamiento (aunque los efectos de esto pueden mitigarse en gran medida mediante el uso de condiciones de envío controladas mediante temperatura) y aumenta los costos de transporte de manera considerable. Los estudios realizados en un sitio único de menor volumen pueden beneficiarse con un procesamiento local que sea lo más rápido posible (y; por tanto, probablemente preserve tantos analitos como sea posible), sea adecuado para protocolos altamente complejos y no incurra en altos costos de preparación o transporte. Este enfoque está limitado a un número relativamente reducido de muestras y puede encontrar dificultades con la normalización y consistencia de procesos (por tanto introduce variabilidad en las muestras) y requiere el mantenimiento de un rastreo de datos sólido especialmente para los estudios con fases prolongadas de captación. A partir de la

experiencia, sabemos que el costo por muestra de los estudios amplios también se ve aumentado con el procesamiento local. Por último, los investigadores deben considerar las ventajas y las desventajas de cada opción para el estudio en su entorno, con una comprensión de la estabilidad de las muestras que se obtienen y procesan así como los costos de los diferentes enfoques.

Peter Watson: Pero, ¿la centralización de qué? En el plano teórico, los biobancos son los centros físicos de una compleja actividad llamada depósito de datos biológicos (biobanking), y ciertos componentes del depósito de datos biológicos precisan una mayor descentralización para reducir el sesgo de la investigación (p. ej., poblaciones de pacientes que capturan variaciones regionales de tipos de muestras biológicas y enfermedades) mientras que otros necesitan mayor centralización para mejorar la calidad (p. ej., procesamiento y almacenamiento), y aún otros componentes precisan ambos (p. ej., el control de las redes puede ser centralizado en espacios virtuales comunes pero con una representación distribuida más sólida de nodos y partes interesadas). Sin embargo, en el plano práctico existen diversos factores logísticos, económicos, de calidad y control que influyen en lo que constituye una decisión común que enfrentan las organizaciones y los proyectos de investigación, si se centralizan o distribuyen sus biobancos. Una valoración equilibrada de estos factores, y las diversas ventajas y desventajas, con frecuencia han sido difíciles de apreciar debido al sesgo creado por el impulso por competir.

La competición en la investigación es una faceta esencial y saludable, pero la filtración de la motivación por la competencia en las decisiones sobre la infraestructura compartida es poco saludable. Los tipos de biobancos y la investigación que se respaldarán son otros factores de importancia. Por lo tanto, no hay una "mejor respuesta", solo consideraciones importantes. Sin embargo, dado que el reconocimiento se construye en torno de cuestiones como la reproducibilidad en la investigación sanitaria y la necesidad de una mayor escala y calidad en los biobancos (que solo puede venir con la profesionalidad, la implementación de normas comunes, la armonización y los recursos adecuados), la necesidad de una mayor centralización o componentes compartidos y coordinación de varios tipos de biobancos se vuelve más evidente.

Helen Moore: Los biobancos centralizados pueden ofrecer los beneficios de un mayor control de muestras biológicas con sistemas que abarcan toda la empresa para la gestión de calidad, la gestión de datos y las operaciones. Los biobancos individuales o locales pueden proporcionar ventajas en la flexibilidad y la innovación. Una manera de combinar estas fortalezas es la

“federación” de biobancos de modo que los biobancos individuales usen las mismas herramientas y enfoques para los biobancos, o al menos interoperables, lo que permite compartir las muestras biológicas en diferentes sitios de un biobanco conectado a la red o “virtual”. Un programa de gestión de calidad integrado a través del sistema sería un importante elemento de dicha red e incluiría visitas a diferentes sitios de obtención y una profunda comprensión de las condiciones de obtención y almacenamiento que podrían estar vigentes en diferentes lugares. Sería importante comprender los casos en que los enfoques y procesos podrían estar alineados en diferentes lugares y permitir las diferencias (y anotar dichas diferencias) en aquellos casos en que no lo estén. Una red adecuada permitiría la correcta comunicación y formación respecto de los objetivos comunes de la red a fin de responder preguntas como: ¿Por qué estamos realizando la creación de redes para efectuar el depósito de datos biológicos? ¿Cuál es el significado de las tareas del trabajo de red? ¿Por qué son importantes la armonización de enfoques y la gestión de calidad para el producto final? ¿De qué manera favorecemos mejores muestras biológicas y, por tanto, posibilitamos una mejor investigación a través de esta red?

Akin Abayomi: En África, donde la infraestructura es poco confiable y la electricidad puede ser impredecible, la normalización a través de la centralización es una opción atractiva probablemente con un perfil a largo plazo más rentable. Los biobancos profesionales estratégicamente ubicados de forma central con un alcance efectivo hacia los sitios satélite de procesamiento de obtención periférica cubrirían las necesidades de los objetivos de los equipos de investigación y garantizarían que las muestras se encuentran lo más próximas al estado fisiológico del voluntario. Esto requeriría la planificación e inversión de las partes interesadas. El modelo centralizado se presta más a los principios emergentes de la “economía de biobancos” y biobancos 3.0, y es más sensible a las necesidades de los posibles clientes y capaz de agregar valor a las muestras antes de la posterior transmisión. Las economías de escala pueden negociarse con los proveedores y las compañías transportadoras en representación de los clientes (investigadores, instituciones o industria). Este enfoque también sirve para quitar el peso a los investigadores que adquieren instalaciones de biobancos en forma individual, lo que puede ejercer un impacto potencial considerable en la sostenibilidad y la integridad de las muestras, parámetros que se vuelven más atractivos hoy y para los futuros destinatarios del material biológico. La capacidad para enfocarse más en la adquisición de muestras de calidad, junto con datos relevantes normalizados de forma fenotípica, se presta

para la colaboración entre los estudios y estudios de cohortes más amplias, que resultan especialmente atractivos cuando se considera el uso secundario de muestras biológicas para estudios epidemiológicos y de población.

¿Cuáles son algunas de las cuestiones que enfrentan los biobancos en términos de sostenibilidad a largo plazo?

Peter Watson y Lise Matzke: El establecimiento, funcionamiento y mantenimiento de los biobancos resulta costoso. Desde las actividades de obtención de muestras biológicas hasta las de procesamiento, almacenamiento y emisión, la secuencia de actividades en un biobanco constituye una tarea costosa. Ningún biobanco es igual a otro: los biobancos se diferencian ampliamente en su propósito, alcance y escala. Asimismo, como una infraestructura de investigación tradicional única, los biobancos funcionan dentro de un marco ético y legal complejo que se encuentra entrelazado con las operaciones de los biobancos. La sostenibilidad del biobanco es por tanto una combinación de aspectos financieros, operativos y sociales. Si bien la sostenibilidad financiera habitualmente domina el debate, no debería pasarse por alto la importancia de otros aspectos o dominios.

Sin embargo, los biobancos con frecuencia se caracterizan por no ser financieramente seguros ya que dependen del financiamiento combinado, de corto plazo o por proyecto. No obstante, quizás la complejidad y variación del alcance, la escala y el diseño constituyen la causa más importante de esta inseguridad y la definición de las métricas para evaluar la importancia relativa de los biobancos individuales y la importancia de los biobancos junto con otras formas de infraestructura de investigación sanitaria sean lo que representa el desafío crítico. Los patrocinadores de la investigación sanitaria son diversos, están fragmentados y se ven atraídos, al igual que todos, hacia el punto final de los resultados de la investigación. ¿Por qué deberían los organismos de financiación invertir en biobancos si el alcance y la necesidad no están definidos, el horizonte de cualquier impacto y el reconocimiento se encuentran muy distantes y sin capturar, y la comunidad de investigación continúa publicando resultados promisorios? Si bien los biobancos se reconocen como parte importante de la investigación sanitaria, particularmente en la comunidad de investigación, resulta importante ocuparse de su valor en proporción al programa de investigación y luego a una audiencia más amplia. Al final, la incapacidad para comunicar a un grupo diverso de partes interesadas (pacientes, investigadores, instituciones públicas, gobierno, patrocinadores) el valor intrínseco y las normas mediante los

cuales los biobancos deberían funcionar para garantizar la calidad de la investigación constituye quizás la mayor amenaza para la sostenibilidad de los biobancos individuales. La buena noticia es que estas cuestiones hoy forman parte de un discurso abierto en la comunidad de los biobancos, lo que ofrece la posibilidad de nuevas estrategias para abordar estas cuestiones.

Helen Moore: Las muestras biológicas con frecuencia se obtienen con propósitos de investigación específicos. Cuando se ha cumplido con los propósitos de la investigación inicial, es posible que el financiamiento de la investigación se interrumpa aunque las muestras biológicas residuales puedan tener amplias posibilidades para el uso en la investigación de seguimiento. Encontrar las formas de evaluar el valor de los recursos de las muestras biológicas y encontrar el financiamiento para respaldar su constante almacenamiento y distribución pueden constituir un desafío. Un mayor énfasis en la comunicación al público sobre el valor de los biobancos en la investigación y a los científicos sobre el valor de los biobancos de alta calidad será de importancia para alcanzar el éxito continuo en los biobancos.

Se conoce relativamente poco sobre los costos reales de los biobancos. El Instituto Nacional del Cáncer está realizando actualmente una encuesta sobre los aspectos económicos de los biobancos. Los datos obtenidos se publicarán en informes y en una herramienta en línea que los usuarios podrán consultar para obtener información sobre los costos relacionados con los biobancos.

Akin Abayomi: En entornos de recursos restringidos con un historial de inversión en salud insuficiente y una cultura de financiamiento insuficiente para el desarrollo y la investigación, el mayor beneficio para la inversión o proposición de valor radica en la promoción de alto nivel y la introducción de los principales interesados a fin de proporcionar un financiamiento delimitado que pueda servir como financiación inicial o como estrategia de sostenibilidad. Los biobancos no se encuentran en la lista de prioridades y el programa de los entornos del Tercer Mundo dado que su retorno en términos de crecimiento económico y expansión de una bioeconomía no se valora de forma inmediata. Los académicos que conducen carteras de investigaciones que requieren estrategias de biobancos experimentan la doble carga de la promoción de los interesados de alto nivel además de sus intereses de investigación. En tales circunstancias, el financiamiento externo puede usarse como financiamiento inicial para impulsar la infraestructura inicial, que servirá como desencadenante de la necesidad del establecimiento de instalaciones nacionales y el entorno legislativo adecuado para

acelerar los programas de investigación nacional sobre biobancos, bioinformática y genómica.

¿Cómo pueden comunicar de mejor manera los biobancos su posible valor a los investigadores y el público?

Peter Watson y Lise Matzke: La comunicación del posible valor de un biobanco requiere que el biobanco sea claro respecto de su misión y visión internas así como los mensajes clave (dicho de otro modo, la “marca” del biobanco). En el caso de la comunicación externa, es importante conocer la audiencia y cómo dar a conocer mensajes clave. La comunicación de valor a los investigadores y el público será diferente. Para el investigador, comunicamos que existe valor en el depósito de muestras biológicas para la investigación, mientras que para el público, el énfasis está en el producto final: los biobancos trabajan para mejorar la salud. La comunicación de estos matices requiere una estrategia de comunicación diferente desde la entrega (participación pública frente a la publicación científica) hasta la manera en que involucramos a cada grupo en el control, el diseño y la planificación de un biobanco.

Helen Moore: Los biobancos constituyen una base fundamental en la iniciativa de la investigación médica y la “proposición de valor” para la inversión y la participación en biobancos debe elaborarse y comunicarse. Es importante que el público comprenda que la donación de muestras biológicas de investigación, así como la custodia cuidadosa mediante biobancos de muestras biológicas para la investigación actual y futura resulta fundamental para los progresos médicos que pueden beneficiar a los donantes (o participantes de la investigación) y sus familias. En Estados Unidos, el concepto de donación de órganos para el bien común se presenta a los jóvenes de 16 o 17 años que solicitan sus licencias de conducir, cuando se les pide que tengan en cuenta si les gustaría donar órganos en el caso de muerte prematura. Hoy resulta importante educar al público sobre la donación de muestras biológicas para la investigación. Tal educación debe realizarse en grupos culturales, socioeconómicos y etarios diversos.

Akin Abayomi: La comunicación en la era de la genómica presenta tres dimensiones: ascendente a los encargados de las políticas de las partes interesadas y los encargados del control de los activos nacionales; horizontal a colegas, colaboradores y posibles clientes; y descendente a la población de donde se obtendrán las muestras. Cada una requiere una estrategia diferente y un estilo de comunicación para cubrir las brechas de conocimiento. Las principales brechas se observarán en los destinatarios de los grupos ascendente y descen-

dente. Todos los impulsos son importantes para el avance eficaz y la longevidad sostenible. La brecha en el conocimiento en los tres niveles puede ser bastante considerable y no debe darse por sentada la conciencia. En el caso de los interesados a nivel nacional, la importancia del mensaje es aumentar la concienciación sobre las enormes ventajas que pueden obtenerse mediante la investigación biológica, no solo en términos de mejoras en la salud de la población sino en la creación de oportunidades de crecimiento económico. En el plano horizontal, convencer a los colegas sobre los beneficios del patrocinio de los biobancos profesionales requiere la interacción comprometida. Para el público, las funciones de los comités de participación comunitaria son fundamentales en la definición de una estrategia de alcance y forman un aspecto importante del control general. Un público consciente e informado es más fácil de conducir pero con esto viene el fenómeno en desarrollo de las relaciones dinámicas entre el paciente y el investigador público. El público involucrado es más demandante y requiere recursos para cumplir con las expectativas.

Sírvanse comentar sobre el rol emergente y controvertido de los biobancos en la devolución de los resultados de investigación a los donantes de muestras biológicas y la creciente probabilidad de que los hallazgos incidentales surjan de la revisión secundaria de las diapositivas e imágenes de patólogos.

Peter Watson: El problema de la “devolución de los resultados de investigación” se ha vuelto quizás uno de los problemas de ELSI (implicaciones éticas, legales y sociales) más dominantes que enfrentan la investigación y las infraestructuras de investigación en los últimos años. Los impulsores clave son los avances en la comunicación electrónica de datos y la escala y la profundidad de los datos de investigación conforme a la ejemplificación mediante los cambios drásticos en las capacidades de extracción de los datos de la secuencia del ADN a partir de muestras biológicas. La complejidad y los matices de los diferentes escenarios entre donantes e investigación son vastos y la falta de comprensión sobre la diversidad y los diseños de los biobancos que se ubican entre los lados de la ecuación del donante y la investigación han creado una controversia interesante. Pero por sobre todo, una importante cuestión persiste y con frecuencia se pierde en el debate: la investigación por su naturaleza y sus objetivos debe diferenciarse y aislarse en cierta medida de la atención clínica. Existen aspectos imperativos prácticos y teóricos para sostener este punto de vista. Por lo tanto, los biobancos no pertenecen al ámbito de la atención clínica y nunca se les debería exigir asumir la responsabilidad de la devolución de los resultados de la inves-

tigación. Esto no es lo mismo que asumir una responsabilidad ética para presentar problemas o participar en el proceso de devolución de los resultados cuando surgen hallazgos incidentales y procesables de la investigación y se vuelven conocidos para el biobanco.

Helen Moore: En el mundo de hoy, las cohortes cada vez más amplias de participantes de investigaciones se han incorporado a la investigación médica y las tecnologías de alto rendimiento para las aplicaciones genómicas y proteómicas desempeñan un papel importante en el análisis de muestras biológicas. Tales tecnologías modernas, así como los enfoques de análisis establecidos tales como la revisión de patologías, pueden generar resultados inesperados que se detectan como incidentales al esfuerzo de investigación original. En ciertos casos, los hallazgos incidentales no revisten importancia clínica o es desconocida pero en otros casos pueden tener una potencial importancia clínica o pueden ser procesables en términos médicos. Tradicionalmente, si se detectaban dichos hallazgos en un entorno de investigación más que en uno clínico, se consideraban no clínicos y los investigadores o los biobancos no se consideraban responsables de la devolución de los hallazgos a los participantes de la investigación o a sus médicos. Sin embargo, a medida que avanzan los descubrimientos sobre las variaciones genómicas procesables y se realizan estudios genómicos de alto rendimiento para la atención médica, las líneas entre la investigación y los hallazgos clínicos se desdibujan. La responsabilidad ética de los investigadores y los responsables de los biobancos respecto de la devolución de hallazgos incidentales es actualmente un tema de gran debate. Los temas centrales son la consideración de qué hallazgos incidentales son procesables en términos médicos y los posibles beneficios y posibles daños de la comunicación de hallazgos incidentales para los participantes de la investigación o sus médicos.

Akin Abayomi: Este es un dilema clínico complejo que se trasladará al centro del debate a medida que el concepto de la medicina personalizada se vuelve más que una expectativa. Resulta posiblemente poco ético ocultar información potencialmente útil en términos médicos de un donante o la comunidad. Sin embargo, las principales restricciones son los recursos humanos y la capacidad para transferir de forma adecuada y precisa los datos relacionados originados a partir de la evidencia a los donantes. El concepto del consentimiento dinámico probablemente surja como una opción más atractiva para nuestra base de pacientes dado que la información y el acceso a los pacientes se vuelve más aplicable a través de la tecnología de banda ancha moderna.

Sírvanse comentar brevemente sobre uno o dos desafíos principales o problemas emergentes que consideran que ejercerán impactos considerables en el futuro de los biobancos.

Tim Peakman: Uno de los principales desafíos de los biobancos será la gestión de los datos. Esto probablemente surja de tres fuentes:

- Datos generados a partir del uso de recursos: diversos estudios proporcionan datos y muestras a otros investigadores (particularmente biobancos de acceso abierto) y habitualmente este acuerdo involucra la devolución de datos de la investigación al biobanco una vez que el trabajo se ha completado. La gran ventaja de esto es que mejora el recurso para los usuarios futuros. Sin embargo, debido al rango de preguntas científicas que pueden formularse usando estos recursos y las tecnologías usadas para realizar las preguntas, los biobancos precisarán cumplir con las normas sobre datos, los requisitos de metadatos, la calidad de los datos y la forma en que se almacenan los datos y se accede a estos de forma “preparada para el futuro”.
- Generación interna de datos: diversos biobancos de gran tamaño están convirtiendo sus experiencias y recursos en iniciativas para generar amplios conjuntos de datos sobre la totalidad de la obtención de sus muestras. Por ejemplo, UK Biobank se encuentra actualmente realizando la determinación de genotipos de una cohorte completa de 500 000 personas, la medición de alrededor de 40 biomarcadores en plasma, suero y orina de la cohorte completa, y conduciendo un enfoque para obtener datos de digitalización de imágenes multimodal de 100 000 personas. Estos conjuntos de datos son muy amplios y heterogéneos y presentan desafíos de almacenamiento, accesibilidad y uso. Mantenerlos actualizados, tanto de técnicas tales como la imputación genética como los nuevos enfoques analíticos y de los análisis realizados por los usuarios, representará un principal desafío en la gestión de datos.
- Evitar las brechas en los datos: una de las principales atracciones de los biobancos amplios de acceso abierto es la amplitud de estudios que pueden usar los recursos. Debe tenerse cuidado de evitar usar el depósito de recursos no renovables en una forma fragmentada que cree brechas en el conjunto de datos. Sobre esta base, UK Biobank buscó financiamiento para determinar los genotipos de la cohorte completa con la expectativa de que en tres o cuatro años será factible secuenciar el ADN de las 500 000 personas. Esto crea un registro digital del genoma de forma tal que el ADN restante puede usarse para otros tipos de análisis emergentes (p. ej., epigenética). Actualmente estamos considerando enfoques

de detección de alto contenido para el proteoma y el metaboloma.

Helen Moore: El uso compartido de datos entre biobancos y programas de investigación será muy importante en el futuro de la investigación médica para comprender mejor las diferencias individuales en el desarrollo de enfermedades, la evolución de las enfermedades y la respuesta al tratamiento. Posibilitar el uso compartido de tales datos mientras se protege la privacidad de los participantes de la investigación individual constituye un desafío principal para el futuro.

Una mayor comprensión de la ciencia de las muestras biológicas; es decir, los efectos de diferentes métodos de obtención, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas en la integridad molecular de muestras biológicas, es algo a lo que debemos prestar especial atención ahora de forma que podamos desarrollar prácticas de muestras biológicas basadas en evidencia para diferentes tecnologías de análisis. Además debemos registrar los métodos a través de los cuales se manipulan las muestras biológicas y almacenar esta información con las muestras biológicas en biobancos. Este enfoque será incluso más importante en el futuro de tal modo que existirá cierta garantía de que las muestras biológicas obtenidas y almacenadas sean adecuadas o “se adapten al propósito” de la investigación avanzada y la detección de biomarcadores específicos a medida que las tecnologías de análisis avancen.

Akin Abayomi: La huella de ADN se volverá un aspecto importante del control en el futuro como medio de seguimiento de las muestras y los datos obtenidos. A través de algoritmos únicos de polimorfismos de nucleótido único relacionados de forma demográfica, los biomarcadores de alta definición pueden garantizar la capacidad para realizar el seguimiento de muestras desde el origen hasta la publicación y el desarrollo. De forma similar al modo en que los fragmentos de sonido regulan el uso de los derechos de reproducción en la industria de la música de manera mundial, deberíamos poder rastrear una muestra biológica desde el sitio de investigación hasta los usuarios primarios o secundarios y el beneficio originado por contribuir a una bioeconomía. Esto se volverá particularmente importante con el mayor uso de la tecnología de la estirpe celular en términos de garantía de calidad y una manera de realizar el seguimiento y el control. También servirá como medio para incorporar la confianza en el proceso científico y quizás establecer los cimientos de las modalidades de beneficencia a un nivel macroscópico.

Contribuciones de los autores: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: *Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración del autor.*

Papel del consultor o asesor: J. Vaught, H3 Africa Project Advisory Board for the University of Stellenbosch (Consejo Asesor del

Proyecto *H3 Africa Project* de la Universidad de Stellenbosch); A. Abayomi, University of Stellenbosch (Universidad de Stellenbosch), FMHS, Ciudad del Cabo, Sudáfrica; P. Watson, BC Cancer Agency (Agencia del Cáncer de Columbia Británica).

Propiedad de acciones: No se declara.

Honorarios: No se declara.

Financiamiento de la investigación: No se declara.

Testimonio de expertos: No se declara.

Patentes: No se declara.

Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2014.224469
