



Revista Latinoamericana de Bioética

ISSN: 1657-4702

revista.bioetica@unimilitar.edu.co

Universidad Militar Nueva Granada

Colombia

Carrero Valenzuela, Roque Daniel; Antelo, Tristán Adolfo
ASPECTOS BIOÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA EN MIEMBROS
MENORES DE EDAD DE UNA FAMILIA CON ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X DE
TUCUMÁN, ARGENTINA

Revista Latinoamericana de Bioética, vol. 10, núm. 1, enero-junio, 2010, pp. 106-113

Universidad Militar Nueva Granada

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=127020499009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

BIOETHICAL AND LEGAL ASPECTS
OF GENETIC RESEARCH IN
UNDERAGE MEMBERS OF
A FAMILY WITH X-LINKED
ADRENOLEUKODYSTROPHY FROM
TUCUMÁN, ARGENTINA

ASPECTOS BIOÉTICOS E
JURÍDICOS DA PESQUISA
GENÉTICA EM MENORES DE
IDADE DE UMA FAMÍLIA COM
ADRENOLEUCODISTROFIA
LIGADA AO CROMOSSOMA X
(TUCUMÁN, ARGENTINA)

▶ 106
Bioética

Aspectos Bioéticos y Legales

de la Investigación Genética en Miembros Menores
de Edad de una Familia con Adrenoleucodistrofia
Ligada al X de Tucumán, Argentina

▶ Roque Daniel Carrero Valenzuela*

▶ Tristán Adolfo Antelo**

▶ Fecha Recepción: Febrero de 2010

▶ Concepto Evaluación: Marzo 15 de 2010

▶ Fecha Aceptación: Mayo 25 de 2010

* Médico, PhD en Genética Humana, Profesor Adjunto

** Estudiante de Medicina, Colaborador

Orientación Genética del Departamento Biomédico de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán Centro Universitario Ingeniero Herrera, Avenida Roca 2100, (4000) TUCUMÁN – ARGENTINA – (0381) 4364093, Int. 7960
Email: roque.carrero@gmail.com

RESUMEN

El desarrollo de la Genética Humana ha puesto a disposición de la Medicina potentes recursos para investigar los cambios en el material genético subyacentes a diversas enfermedades en pacientes individuales y sus familias. Semejante capacidad diagnóstica suele exceder en mucho a la capacidad de brindar una terapéutica específica, por lo que su utilidad médica reside en el perfeccionamiento del diagnóstico, la estimación del pronóstico clínico, y el cálculo del riesgo de recurrencia para futuros hermanos e hijos de un paciente dado; el paciente y/o su familia, por su parte, suelen buscar en el diagnóstico genético una certeza que les permita limitar su ansiedad. En Pediatría, el consenso mayoritario es que en los niños se justifica la investigación genética diagnóstica, que la investigación predictiva puede hacerse si la afección investigada permite una intervención médicamente beneficiosa durante la niñez, y que la del estado de portación debe diferirse hasta que el paciente alcance un cierto grado de madurez y competencia. El propósito de este trabajo es plantear los aspectos bioéticos y legales relacionados con la investigación de una familia que está segregando una mutación para adrenoleucodistrofia ligada al X, en la que por diversas circunstancias se estudió a menores de edad. Se discute la naturaleza de la enfermedad, el hecho de que tres de los individuos estudiados eran menores de edad, el rol proactivo de los padres en el proceso de toma de decisiones conducente a la investigación de tales miembros, y la existencia de un marco legal específico para la intervención.

Palabras Clave

Diagnóstico Genético Pediátrico, Investigación Genética Predictiva, Identificación Genética de Portadores, Genética, Bioética y Legislación.

ABSTRACT

Human Genetics development has furnished Medicine with potent resources to investigate changes in genetic material underneath a host of diseases in individual patients and their families. Such a diagnostic capability usually exceeds greatly the capability of specific therapeutic intervention, so its medical usefulness lies in perfecting the diagnosis, estimating the clinical prognosis and calculating the risk of recurrence among future sibs and children of a certain patient; on the other hand, the patient and/or his/her family usually look into genetic diagnosis for a certainty that enables them to limit their anxiety. In Pediatrics, the majority consensus is that children may be submitted to genetic research with diagnostic purposes, that predictive research might be done if the disease in question is amenable of a medically beneficial intervention during childhood, and that carrier state determination should be deferred until the patient reaches maturity and competence. The goal of this work is to review bioethical and legal aspects of the genetic investigation of a Tucumanian family segregating a mutation for X-linked adrenoleukodystrophy, in which for various reasons underage individuals were studied. We discuss the nature of the disease, the fact that three of the research subjects were underage, the proactive role of the family in the decision-making process leading to research those members, and the local existence of a specific legal frame for this intervention.

Key Words

Pediatric Genetic Diagnosis, Predictive Genetic Investigation, Genetic Carrier Identification, Genetics, Bioethics and the Law

RESUMO

O desenvolvimento da genética humana tem dotado de recursos poderosos à medicina para pesquisar mudanças no material genético, subjacentes a diversas doenças nos pacientes e nas famílias. Essa capacidade de diagnóstico é muitas vezes maior do que a capacidade de fornecer uma terapia específica; portanto, sua utilidade médica está no aperfeiçoamento do diagnóstico, a estimativa do prognóstico clínico e o cálculo do risco de recorrência para irmãos e filhos de determinado paciente. O paciente e sua família tendem a visar no diagnóstico uma segurança genética que lhes permita limitar sua ansiedade. Em Pediatria, o consenso da maioria justifica a pesquisa genética diagnóstica em crianças, assinala que a pesquisa preditiva pode levar-se a cabo se a condição permite uma intervenção medicamente benéfica durante a infância e afirma que a solução ao estado de portador deverá pospor-se até que o paciente atinge determinada maturidade e competência. O objetivo deste trabalho é apresentar aspectos bioéticos e jurídicos relacionados com a pesquisa em de uma família que está segregando uma mutação para adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X, na que por diversas razões foram estudados menores. Discute-se a natureza da doença, o fato que três dos indivíduos foram menores, o papel proativo dos pais no processo decisório –em quanto à pesquisa desses membros– e a existência de um quadro jurídico específico para a intervenção.

Palavras Chave

Diagnóstico genético-pediátrico, pesquisa genética preditiva, identificação genética de portadores, genética, bioética, direito.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la Genética Humana ha puesto a disposición de la Medicina todo un arsenal de recursos para investigar los cambios en el material genético subyacentes a diversas enfermedades en pacientes individuales y sus familias. Tales recursos incluyen desde un simple árbol genealógico hasta el secuenciamiento más o menos orientado del genoma, pasando por la pesquisa de productos específicos, la caracterización del complemento cromosómico y la detección de modificaciones epigenéticas. Más aún, las técnicas en boga permiten estudiar miles de genes a la vez, una sola célula, diferentes tejidos, e incluso la totalidad de una población, ésta en el marco de un estudio de tamizaje.

Semejante capacidad diagnóstica no va todavía acompañada por la posibilidad de brindar una terapéutica específica, por lo que su utilidad médica reside en el perfeccionamiento del diagnóstico, la estimación del pronóstico clínico, y el cálculo del riesgo de recurrencia para futuros hermanos e hijos de un paciente dado; el paciente y/o su familia, por su parte, suelen buscar en el diagnóstico genético una certeza que les permita limitar su ansiedad. Semejante superposición de motivaciones no necesariamente idénticas condiciona severamente la relación médico-paciente-familia, obligando a aquél a extremar los recaudos en la obtención del consentimiento informado como parte del proceso de toma de decisiones, sobre todo cuando hay niños involucrados.

La investigación genética pediátrica plantea desde el punto de vista bioético diferentes situaciones, según se haga como parte del diagnóstico de un paciente sintomático (investigación diagnóstica), para precisar el riesgo de que un paciente asintomático desarrolle una determinada afección en el futuro (investigación predictiva), o para establecer en un individuo determinado el estado de portación de una enfermedad recesiva (investigación de portadores), sabiendo que el mismo no implica riesgo de manifestar la enfermedad en cuestión para la persona en sí, sino para su descendencia. El consenso mayoritario es que en los niños se justifica la investigación genética diagnóstica, que la investigación predictiva puede hacerse si la afección investigada permite una intervención médicamente beneficiosa durante la niñez, y que la del estado de portación debe diferirse hasta que el paciente alcance un cierto grado de madurez y competencia (Ross LF, 2008: 1-7).

El propósito de este trabajo es plantear los aspectos bioéticos y legales relacionados con la investigación de una familia tucumana que está segregando una mutación para adrenoleucodistrofia ligada al X (ALDX), en la que por los motivos que se describen se estudió a tres menores de edad. Los detalles clínicos, bioquímicos y moleculares del caso han sido oportunamente comunicados y publicados como resúmenes (Dvoráková L, Fargalde J, Antelo T y Carrero R., 2006), y serán publicados "in extenso" por separado. (Antelo T, Dvoráková L y Carrero-Valenzuela R., 2007:31).

DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

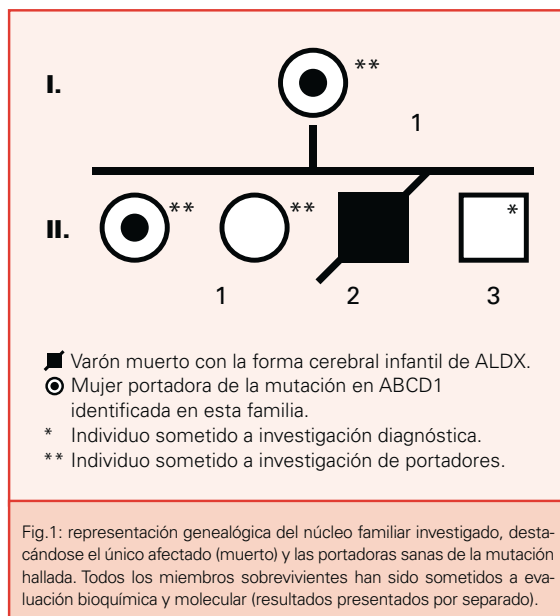
La Fig. 1 resume genealógicamente la investigación realizada en el núcleo familiar aquí descrito.

II.3, el propósito y único afectado, comenzó a los 8 años y 7 meses con síntomas que motivaron el diagnóstico presuntivo de ALDX, confirmado mediante la demostración de niveles anormalmente altos de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (VLCFA) en sangre. El paciente presentó una evolución típica de la forma cerebral infantil de la enfermedad, y la muerte se produjo pocos días después de su décimo cumpleaños.

La familia fue referida para diagnóstico genético un mes y medio más tarde, particularmente alarmada por lo que los padres consideraban la aparición de los mismos síntomas en un hermano del propósito, II.4, a tal punto que el médico tratante comenzó la administración del "aceite de Lorenzo" pese a que una determinación previa de VLCFA en sangre había resultado normal. Los mismos padres suspendieron el tratamiento debido a la inactividad y falta de atención que el paciente había comenzado a evidenciar y que ellos interpretaron como efectos colaterales, y se manifestaron decididos a no reiniciarlo hasta que el diagnóstico fuera confirmado.

Ante la imposibilidad de recuperar muestras del propósito para estudio molecular, se envió al laboratorio de referencia ADN de II.4 como posible afectado, y de su madre I.1 como presunta portadora. El secuenciamiento correspondiente reveló que I.1 es heterocigota para una mutación nunca antes descrita en *ABCD1*, gen previamente asociado a la ALDX. Por el contrario, la investigación de II.4 no evidenció ninguna mutación.

Varios meses después, la familia concurrió nuevamente a la consulta a fin de requerir la investigación molecular de las dos hermanas del propósito, II.1 y II.2, ambas menores de edad, atendiendo al riesgo de



50% de ser portadoras sanas de la enfermedad, y a la posibilidad de formar pareja y quedar embarazadas antes de la mayoría de edad.

La intervención se discutió a lo largo de varias sesiones de asesoramiento genético, con y sin la presencia de las niñas; se explicó su valor predictivo en razón de la existencia de portadoras sintomáticas, y se explicitó la objeción bioética a la investigación genética en menores asintomáticos. Ratificados la comprensión y el interés de cada una de las niñas en someterse al estudio y conocer sus resultados, y ante la insistencia de sus padres, se encuadró el caso en la Ley 6580 de la Provincia de Tucumán sobre Investigación en Salud (Poder Legislativo de la Provincia de Tucumán, 1994). Esta ley permite la investigación de menores asintomáticos previo consentimiento de sus padres, tutores o representante legal y autorización judicial; las actuaciones incluyeron la presentación de una fórmula de consentimiento informado modificada para posibilitar la investigación de menores (Fig. 2). El estudio se concretó casi un año después de la solicitud inicial.

Los resultados indicaron que, al igual que su madre, II.1 es portadora heterocigota de la mutación en *ABCD1*, mientras que II.2 no posee dicha mutación. Los mismos fueron presentados a los padres en ausencia de los niños, y luego ellos los discutieron con sus hijos en casa; posteriormente la familia volvió a la

La familia fue referida para diagnóstico genético un mes y medio más tarde, particularmente alarmada por lo que los padres consideraban la aparición de los mismos síntomas en un hermano del propósito, II.4, a tal punto que el médico tratante comenzó la administración del "aceite de Lorenzo" pese a que una determinación previa de VLCFA en sangre había resultado normal. Los mismos padres suspendieron el tratamiento debido a la inactividad y falta de atención que el paciente había comenzado a evidenciar y que ellos interpretaron como efectos colaterales, y se manifestaron decididos a no reiniciarlo hasta que el diagnóstico fuera confirmado.

El Profesional me ha informado que la participación de menores de edad que no muestran síntomas de la enfermedad en estudio en un protocolo de investigación, requiere el consentimiento de los padres, el asentimiento del menor y la autorización del Juez competente.

El Profesional me ha informado que la participación de un menor de edad en una investigación como la presente y/o la información resultante pueden dar lugar a que en algún momento el menor sea discriminado, estigmatizado y/o obligado a hacer o dejar de hacer algo en contra de su voluntad. O al menos dar al menor la impresión de que fue obligado a hacer algo que en realidad no deseaba, ocasionarle sentimientos de inferioridad, culpa, depresión, y/o disgusto ante lo que puede llegar a considerar violaciones de su autonomía; provocar su distanciamiento emocional con respecto a los padres y a los hermanos, y/o generarle miedo a relacionarse con los demás, a ser estigmatizado o discriminado médica, laboral y/o socialmente, y/o a ver limitadas sus expectativas para el futuro.

Fig. 2: provisiones adicionales de nuestra fórmula de consentimiento informado para investigación genética, para casos en los que se incluye menores de edad.

consulta, y los niños pudieron recibir la información directamente del grupo médico, con autorización y en presencia de sus padres.

Interrogados finalmente los niños acerca de si, ahora que la conocían, hubieran preferido recibir o no la información, II.1 y II.2 respondieron sin vacilar que hubieran preferido no recibirla. II.4, en cambio, manifestó que prefería contar con ella.

► **110**
Bioética

DISCUSIÓN

La investigación aquí descrita presenta características particulares debido a la naturaleza de la enfermedad, a la inclusión de tres menores de edad en la investigación, al rol proactivo de sus padres en el proceso de toma de decisiones correspondiente, y a la existencia de un marco legal específico para la intervención.

La ALDX (Fig. 3) es una afección genética causada por una mutación cuya ocurrencia familiar implica que está presente en todas las células del individuo desde el comienzo de su ontogénesis (huevo o cigoto), por lo cual el diagnóstico molecular es posible desde antes de la implantación y hasta después de la muerte, siempre que se tenga acceso a muestras de ADN adecuadas. Se trata de una enfermedad ligada al X en la que el gen anormal en hemicirosis no puede sino manifestarse más pronto o más tarde, por lo cual los varones

La ALDX (MIM 300100) es una enfermedad genética de herencia ligada al X. Las mutaciones que causan la ALDX son mayoritariamente mutaciones puntiformes en el gen ABCD1, y se heredan de alguno de los dos progenitores excepto que se trate de un caso esporádico debido a una mutación fresca (7%). En los casos familiares, el varón que tenga el gen y logre reproducirse lo transmitirá a todas sus hijas. Por el contrario, una mujer que tenga el gen lo transmitirá en promedio a la mitad de sus hijos varones y mujeres, incluso si no manifiesta la enfermedad. La ALDX se asocia a toda una gama de fenotipos. En los varones, los más frecuente y severamente afectados, tal gama incluye desde un cuadro muy infrecuente con colestasis neonatal, retardo madurativo y muerte antes del año (CADDs) a otro sin evidencia de compromiso neurológico o endócrino, asimismo muy infrecuente.

Entre uno y otro extremo se hallan la forma cerebral infantil que comienza usualmente entre los 4 y los 8 años y evoluciona fatalmente en 2 años más (35%); la adrenomiélonuropatía (45%) que comienza en la tercera década o más tarde con síntomas neurológicos acompañados (70%) o no por signos de compromiso adrenocortical, y que afecta severamente al encéfalo en un 10-20% de los casos; la enfermedad de Addison aislada que comienza a partir de los 2 años y se asocia a signos de adrenomiélonuropatía recién hacia la cuarta década (10%), y varios cuadros atípicos.

Los cuadros atípicos (5-10%) pueden manifestarse como hipertensión endocraneal, pérdida de la visión, afasia, etc. en niños o adolescentes; trastornos del comportamiento, demencia y parálisis en adultos; incoordinación y ataxia en un niños o adultos, y vejiga neurogénica, trastornos intestinales o simplemente impotencia en adultos sin otros síntomas neurológicos ni endócrinos.

Al menos 20% de las mujeres portadoras desarrollan una paraparesia espástica leve a moderada a partir de la cuarta década o más tarde; por el contrario, la disfunción adrenocortical es rara.

Desde el punto de vista diagnóstico, la determinación de VLCFA en plasma es positiva en el 99,9% de los afectados varones, pero sólo en el 85% de las mujeres portadoras; la investigación molecular se reserva a los casos de diagnóstico bioquímico no concluyente (7).

El tratamiento incluye actualmente reemplazo hormonal, administración de "aceite de Lorenzo", mezcla 4:1 de trioleato y trierucato de glicerilo, y el uso de células estaminales hematopoiéticas (8).

Fig. 3: características de la ALDX.

solamente pueden estudiarse con fines diagnósticos o predictivos. Además se trata de una afección incompletamente recesiva, lo cual determina que la investigación del estado de portación en las mujeres asintomáticas tenga al mismo tiempo valor predictivo y permita estimar el riesgo de una heterocigota de padecer la enfermedad en el futuro.

II.1, II.2 y II.4 eran menores de edad en el momento en que quedaron involucrados en la investigación, si bien las circunstancias que llevaron a ésta difirieron en el caso del varón y en el de las niñas.

En el caso del varón la investigación molecular se hizo con fines diagnósticos, al advertir los padres cambios de comportamiento en II.4 que consideraron idénticos a los que su hijo muerto había presentado al principio de la enfermedad. Paralela e independientemente, el grupo médico tratante había comenzado el tratamiento con "aceite de Lorenzo", pero las manifestaciones adversas que la familia advirtió llevaron a los padres a interrumpirlo hasta que se verificara molecularmente el diagnóstico.

Retrospectivamente, se podría cuestionar ambas intervenciones a la luz de los resultados negativos de la evaluación bioquímica previa y de la efectividad limitada del "aceite de Lorenzo" reportada en la bibliografía (Moser HW., 2006: 346-53). Sin embargo, habría que considerar también que la investigación bioquímica es insuficiente para el diagnóstico en el 0,1% de los varones afectados, y que el valor que se le reconoce al "aceite de Lorenzo" es sobre todo preventivo, lo que hacía aún más urgente la intervención.

La investigación de las niñas, en cambio, se realizó para determinar su estado de portación, ya que ambas presentaban un riesgo "a priori" del 50% de ser heterocigotas para la mutación identificada en su madre. La preocupación que las niñas y sus padres manifestaron no concernía al riesgo de sufrir eventualmente

trastornos causados por la mutación, sino a su temor a formar pareja en un futuro próximo ignorando si eran heterocigotas, quedar embarazadas y tener un hijo que llegara a padecer la enfermedad.

La nota más destacada de la investigación de esta familia fue la proactividad de los padres. En efecto, su alarma ante lo que consideraban la aparición de síntomas de la enfermedad en II.4, la determinación del padre de no continuar con el tratamiento instituido hasta que se confirmara molecularmente el diagnóstico, y su insistencia en procurar los medios indispensables, fueron los factores que hicieron factible la investigación en primer lugar.

Y pese a que las niñas asumieron un papel destacado en el proceso de toma de decisiones, no menos proactivo fue el rol de sus padres en la investigación del estado de portación de aquéllas. Ello indujo a nuestro grupo a constatar en forma particularmente acuciosa si el interés, la comprensión y el asentimiento de las niñas en relación con la investigación requerida eran los adecuados. En las actuaciones que siguieron, el Juez interviniente llegó a entrevistarlas por separado con la misma finalidad, y habría alcanzado como nosotros una conclusión afirmativa.

Con respecto a nuestra participación en este último caso, cabe señalar que la misma constituyó una excepción, ya que nunca antes habíamos intentado determinar el estado de portación en un menor de edad. Al encararla nos ajustamos a los lineamientos de la Sociedad

Retrospectivamente, se podría cuestionar ambas intervenciones a la luz de los resultados negativos de la evaluación bioquímica previa y de la efectividad limitada del "aceite de Lorenzo" reportada en la bibliografía. Sin embargo, habría que considerar también que la investigación bioquímica es insuficiente para el diagnóstico en el 0,1% de los varones afectados, y que el valor que se le reconoce al "aceite de Lorenzo" es sobre todo preventivo, lo que hacía aún más urgente la intervención.

Americana de Genética Humana y del Colegio Americano de Genética Médica, que reconocen a los adolescentes maduros, competentes e informados la facultad de someterse excepcionalmente a investigación genética predictiva e incluso determinación del estado de portación en base a consideraciones reproductivas (ASHG/ACMG, 1995: 1233-41)¹. Asimismo, nos mantuvimos dentro de los límites fijados por la Academia Americana de Pediatría, que habilita la investigación del estado de portación con fines reproductivos también de manera excepcional, y a pedido del menor consciente de los hechos genéticos y de las consecuencias emocionales y sociales de que se conozcan los resultados² (American Academy of Pediatrics **Committee on Genetics** (2000: 1494-7).

► 112
Bioética

La investigación de las niñas se realizó para determinar su estado de portación, ya que ambas presentaban un riesgo "a priori" del 50% de ser heterocigotas para la mutación identificada en su madre. La preocupación que las niñas y sus padres manifestaron no concernía al riesgo de sufrir eventualmente trastornos causados por la mutación, sino a su temor a formar pareja en un futuro próximo ignorando si eran heterocigotas, quedar embarazadas y tener un hijo que llegara a padecer la enfermedad.

Actuamos de este modo buscando privilegiar los intereses de las niñas, accediendo a sus deseos expresos y estimando que ellas manifestaban un grado suficiente de autonomía y comprensión de los hechos genéticos, y de las consecuencias emocionales y sociales de los eventuales resultados tal y como se detallaban en nuestro formulario de consentimiento informado. Sin embargo, una vez conocido el estado de portación de cada una, ambas niñas manifestaron que "hubieran preferido no saber".

Creemos que esto subraya no tanto deficiencias de nuestro procedimiento para obtener el consentimiento informado cuanto limitaciones de este último en sí: un sujeto de investigación puede cambiar de idea, negarse a recibir información e incluso retirarse de la investigación cuando lo desee. De todos modos, hemos comenzado una evaluación más formal del impacto a largo plazo que ha tenido sobre las niñas el conocimiento de los resultados; para ello hemos obtenido la colaboración de dos Psiquiatras adiestrados en investigación cualitativa.

El consentimiento informado de los padres, tutores o representante legal es obligatorio en Tucumán para toda investigación realizada sobre menores o incapaces, la cual debe ser además autorizada por el Juez competente (Poder Legislativo de la Provincia de Tucumán (1994). El formulario respectivo, evaluado en su versión original por el Comité de Bioética de la Fundación INELCO, fue modificado y sometido a consideración del Juez que autorizó la realización del estudio.

A este "mínimo ético" definido por la ley, nuestro protocolo agrega el "asentimiento del menor", haciendo extensivo a la investigación lo recomendado -entre otros- por la Academia Americana de Pediatría, que reconoce a menor la capacidad de asentar y a los padres la de permitir intervenciones diagnósticas y terapéuticas (**Committee on Bioethics**, 1995: 314-17)³.

Finalmente, cabe considerar que al acoger la cuestión y hacer lugar al pedido de la familia, el Juez ha reconocido implícitamente no tanto el derecho del grupo investigado a proceder, cuanto el derecho de las niñas representadas por sus padres a solicitar la investigación, someterse a ella y acceder a los resultados. Este derecho excede los que habitualmente se reconocen a los sujetos de investigación, como el de ser informado, prestar consentimiento o asentimiento, y recibir protección y compensación.

Incluso sin tener en cuenta el cambio que las niñas experimentaron en sus preferencias en lo que hacía al conocimiento de los resultados de la investigación, e

reconocimiento de un derecho tal exige reevaluar nuestros protocolos de consentimiento informado en relación a su capacidad de tornar al sujeto de una investigación y/o a sus padres, tutores o representante legal en partícipes conscientes y responsables del proceso de toma de decisiones.

Más aún, es posible imaginar situaciones en las que, invocando el derecho antes mencionado, una familia pretenda que se lleve adelante una investigación reñida con la ética e inconveniente para el niño. En tal caso, se debe tener presente que el profesional no está obligado a intervenciones que a su juicio no respondan a los intereses de aquél (ASHG/ACMG (1995: 1233-41)⁴. Los potenciales conflictos podrían ser minimizados precisando adecuadamente el marco regulatorio y, en última instancia, implementando la objeción de conciencia profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Comité de Bioética de la Fundación INELCO por la evaluación de nuestro protocolo original de consentimiento informado. A los Médicos Jorge Fagalde y Daniela Merched, responsables del diagnóstico y manejo clínico de la familia. Al grupo del Dr. Néstor Chamos en Buenos Aires por el diagnóstico bioquímico de los dos niños varones. A la Dra. Lenka Dvoráková y su grupo en Praga, responsables del diagnóstico molecular. Y a la Médica Ángela Sara Agustina Álvarez Sanguedolce por sus valiosos comentarios editoriales.

Este trabajo fue financiado en parte por los subsidios CIUNT 26/I306 e /I403 a RDCV.

REFERENCIAS

- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics (2000). Molecular Genetic Testing in Pediatric Practice: A Subject Review. *Pediatrics* 106 (6), 1494-7, en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/106/6/1494>
- ANTELO, T.; DVORÁKOVÁ, L. y CARRERO-VALENZUELA, R. (2007). Investigación de una Mutación Familiar Asociada a Adrenoleucodistrofia Ligada al X en Menores Asintomáticas: Aspectos Bioéticos y Legales. IX Reunión Anual de Investigación en Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la UNT, Libro de Resúmenes, pág. 31, San Miguel de Tucumán, 8 y 9 de Noviembre de 2007. Poder Legislativo de la Provincia de Tucumán (1994). Ley 6580 de Investigación en Salud, en http://www.msptucuman.gov.ar/pdfs/ley_6580.pdf
- ASHG/ACMG (1995). Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *AJHG*, 57:1233-41, en http://www.ashg.org/pages/statement_ajhg57.shtml

- Committee on Bioethics (1995). Informed Consent, Parental Permission, and Assent in Pediatric Practice. *Pediatrics* 95(2):314-7, en <http://www.cirp.org/library/ethics/AAP/>
- DVORÁKOVÁ, L.; FAGALDE, J.; ANTELO, T. y CARRERO, R. (2006). Adrenoleucodistrofia Ligada al X: Una Nueva Mutación Encontrada en una Mujer Portadora en Tucumán, Argentina. *Actas del XXXV Congreso Argentino de Genética, Journal of Basic and Applied Genetics*, XVII (Suppl.): S II – 94, GMED9. San Luis, 23 al 27 de Septiembre de 2006. ISSN: BAG 1666-0390.
- DVORÁKOVÁ, L.; CARRERO-VALENZUELA, R.D., ANTELO, T., FAGALDE, J.; y MERCHED, D. (2007). Gene symbol: ABCD1. *Hum Genet.* 121(2):287. PMID: 17598197. pISSN: 0340-6717.
- DVORÁKOVÁ, L.; CARRERO-VALENZUELA, R.D.; ANTELO, T.; FAGALDE, J. Y MERCHED, D. (2007). GENE SYMBOL: ABCD1. *HUM GENET.* 121(2):288. PMID: 17598227. PISSN: 0340-6717.
- MOSER, A.B.; STEINBERG, S.J. y RAYMOND, G.V. (2009). X-Linked Adrenoleukodystrophy (Gene Review), en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=x-ald>
- MOSER, H.W. (2006). Therapy of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *NeuroTherapeutics* 3(2):246-53, en [http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/nurx/article/S1545-5343\(06\)00016-2/abstract](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/nurx/article/S1545-5343(06)00016-2/abstract)
- ROSS, L.F. (2008). Ethical and Policy Issues in Pediatric Genetics. *Am J Med Genet Part C (Seminars in Medical Genetics)* 148C:1-7.

NOTAS

- "Substantial psychosocial benefits to the competent adolescent also may be a justification for genetic testing... Relevant issues include anxiety, self-image, uncertainty, and the impact on decisions relating to reproduction... If the medical or psychosocial benefits of a genetic test will not accrue until adulthood, as in the case of carrier status or adult-onset diseases, genetic testing generally should be deferred. Exceptions to this principle might occur when the adolescent meets conditions of competence, voluntariness, and adequate understanding of information... If the balance of benefits and harms is uncertain, the provider should respect the decision of competent adolescents and their families" ...pese a que más adelante advierten que "Reproductive benefits may be of minimal value to children and even to sexually active adolescents who are not likely to make family-planning decisions primarily on the basis of their genetic status (Este no era, obviamente, el caso)"
- "When the results of genetic testing will be used solely for future reproductive decisions or when parents request it and there are no benefits to the child, in most circumstances it should be deferred until the child can request such testing as an autonomous individual who is able to appreciate the emotional and social consequences, as well as the genetic facts, of the results"
- ...the doctrine of "informed consent" has only limited direct application in pediatrics. Only patients who have appropriate decisional capacity and legal empowerment can give their informed consent to medical care. In all other situations, parents or other surrogates provide informed permission for diagnosis and treatment of children with the assent of the child whenever appropriate"
- "Testing should be discouraged when the provider determines that potential harms of genetic testing in children and adolescents outweigh the potential benefits. A health-care provider has no obligation to provide a medical service for a child or adolescent that is not in the best interest of the child or adolescent."