

COLABORACIÓN ESPECIAL**RECOMENDACIONES SOBRE LOS ASPECTOS ÉTICOS
DE LAS COLECCIONES DE MUESTRAS Y BANCOS DE MATERIALES
HUMANOS CON FINES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Moisés Abascal Alonso (1), Francisco J. de Abajo Iglesias (2), Jaime Campos Castelló (3), Lydia Feito Grande (4), Joaquín Herrera Carranza (5), Javier Júdez Gutiérrez (6), M^a Concepción Martín Arribas (7), Amelia Martín Uranga (8), Teresa Pàmpol Ros (9), M^a José Sánchez Martínez (10) y Benedetto Terracini (11)

Ponentes: Teresa Pàmpol Ros y M^a Concepción Martín Arribas.

- (1) Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) (Vocal).
- (2) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Madrid (Presidente).
- (3) Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid (Vocal).
- (4) Universidad Rey Juan Carlos. Madrid (Vicepresidenta).
- (5) Universidad de Sevilla (Vocal).
- (6) Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (Vocal).
- (7) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Madrid (Secretaria).
- (8) Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores. Farmaindustria (Vocal).
- (9) Institut de Bioquímica Clínica. Corporació Sanitaria Clínic. Barcelona (Vocal).
- (10) FEDER de Extremadura (Vocal).
- (11) Universidad de Turín (jubilado) (Vocal).

Fecha de aprobación: 27 de Febrero de 2007

RESUMEN

La recogida y almacenamiento de material biológico humano y de información asociada es un hecho histórico en medicina, pero el concepto de biobanco es muy reciente. El advenimiento de nuevas tecnologías que permiten almacenar todo tipo de muestras incluyendo células que pueden permanecer vivas fuera del cuerpo humano por tiempo indefinido y obtener información científica de toda índole, incluso la información genética, ha abierto un universo de posibilidades para la investigación. Todo ello ha hecho emerger cuestiones éticas complejas que conciernen a los individuos de los que proceden, a los investigadores que las manejan y a la sociedad en general. El objetivo de este documento es proporcionar unas recomendaciones que sirvan de orientación y fomenten la deliberación responsable entre las personas implicadas, contribuyendo con ello al reconocimiento y la confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y sus fines solidarios. Se han elaborado 19 recomendaciones que conciernen a los puntos siguientes: Organización y funcionamiento del biobanco, grado de identificación de las muestras, garantías para la gestión de la información, consentimiento para participar en la investigación y para la incorporación de muestras en el biobanco, derecho a saber y derecho a no saber, consentimiento para la cesión de muestras a terceros, toma de muestras en personas fallecidas, gestión de las colecciones históricas de muestras biológicas, propiedad y comercialización de las muestras y de los resultados de la investigación y retorno de beneficios a la comunidad.

Palabras clave: Discusiones bioéticas. Ética médica. Ética en investigación. Biobancos. Bioética.

Correspondencia:
M^a Concepción Martín Arribas. Instituto de Salud Carlos III.
IIER. Pabellón 11. C/ Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid
Correo electrónico: comartin@isciii.es

ABSTRACT**Recommendations on the Ethical Aspects of
Specimen Collections and Human Biobanks
for Biomedical Research Purposes**

The collecting and storing of human biospecimens and associated data are a historical fact in medicine, but the biobank is a very recent concept. The advent of new technologies making it possible to store all types of specimens, including cells capable of staying alive outside the human body for an indefinite length of time, and to obtain scientific data of all types, including genetic information, has opened up a whole new realm of possibilities for research. All of the above has led to complex ethical issues coming to fore concerning the specimen donors, the researchers handling the specimens and society as a whole. This document is aimed at providing some recommendations to serve as a guideline and encourage responsible deliberation among all those involved, thus contributing to society's recognition and trust in the forthrightness of the research and the solidary end purposes thereof. A total of nineteen recommendations have been drafted concerning the following aspects: Biobank organization and operation, degree of specimen identification, data management guarantees, consent for taking part in research and for the incorporation of specimens into the biobank, the right to know and the right not to know, consent for transferring specimens to third parties, specimen harvesting in deceased individuals, management of the pre-existing biospecimen collections, title to and commercialization of specimens and research findings and resulting payback benefiting the community.

Keywords: Bioethical issues. Ethics, medical. Ethics research. Bioethics. Biobanks.

INTRODUCCIÓN

En los departamentos de patología de los hospitales existen muestras archivadas procedentes de procedimientos quirúrgicos que se han ido almacenando desde hace más de un siglo sin que ello hubiese suscitado en el pasado planteamientos de carácter ético o social. Con el advenimiento de las nuevas tecnologías que, por una parte, permiten almacenar todo tipo de muestras, incluyendo células que pueden permanecer vivas fuera del cuerpo humano por tiempo indefinido y, por otra, obtener información científica de toda índole de las mismas, incluso la información genética, se ha abierto un universo de posibilidades para la investigación en biomedicina. Todo ello ha hecho emerger cuestiones éticas complejas, no exentas de controversia, y la necesidad de abordar la justificación de las colecciones históricas y el establecimiento de nuevas colecciones –o bancos de materiales humanos– desde una dimensión bioética.

La recogida de material biológico humano y de información asociada, así como las prácticas de almacenamiento y el uso de las muestras en investigación biomédica, requieren hoy una especial consideración por cuanto hay importantes aspectos éticos que conciernen tanto a los individuos de los que proceden, como a los profesionales sanitarios que los manejan, a los investigadores y a la sociedad en general.

Las colecciones y bases de datos actuales, salvo excepciones, adolecen de falta de definición, y la mayoría de las instituciones que las albergan no tienen directrices escritas o acuerdos concernientes a esta actividad. Las reglas para intercambiar y compartir información y materiales no son claras y la toma de conciencia de los problemas relacionados con el retorno de beneficios a los sujetos de investigación o a la comunidad en general es algo

reciente. Por otro lado, es difícil separar investigación pública y privada; investigadores del sector público y privado pueden estar trabajando en las mismas líneas dando lugar a potenciales conflictos de intereses.

Los intereses de los investigadores y de la sociedad no están necesariamente contrapuestos y el desarrollo de protocolos, guías de buena práctica y recomendaciones éticas favorecerá el reconocimiento y la confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y en sus fines solidarios.

En la recogida y almacenamiento de material biológico humano con fines de investigación se debe preservar el principio de autonomía, entendido como el derecho que tiene toda persona a aceptar o rehusar su colaboración en la investigación y que nadie debe ser forzado a contribuir a ella. Asimismo, se garantizará la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación, que prevalecerán sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia. Ello significa la protección no sólo frente a los riesgos físicos, sino también frente a los riesgos psicológicos, sociales e incluso frente a los daños morales que pudieran derivarse del mal uso o la mala gestión de la información resultante (por ejemplo, el trato discriminatorio o la estigmatización, la comunicación de la información a terceros o el uso contrario a los valores de los participantes) mereciendo especial consideración los menores y los sujetos vulnerables.

Partiendo de una revisión crítica de los puntos más relevantes, el objetivo de este documento es difundir las recomendaciones elaboradas con el espíritu de que sirvan de orientación y fomenten la deliberación responsable entre los implicados.

Los aspectos éticos van siempre muy relacionados con los jurídicos, sin embar-

go, en el presente documento se pretende poner mayor énfasis en los problemas éticos que pudieran derivarse de la recogida y uso de muestras con fines de investigación. Por otro lado, recientemente se ha publicado una revisión de la legislación sobre estos temas en los países de nuestro entorno¹, por lo que los aspectos jurídicos no serán objeto específico de este documento. Quedan asimismo excluidos de las presentes recomendaciones los problemas éticos derivados del uso de tejidos embrionarios y fetales, células o tejidos humanos y productos derivados de los mismos, destinados a su administración en el ser humano, ya que tienen directivas propias y connotaciones éticas específicas. Tampoco se incluye el uso de muestras con propósitos forenses.

CARACTERÍSTICAS DE LOS BIOBANCOS

La actividad de coleccionar materiales humanos con fines clínicos y de salud pública es un hecho histórico en medicina, pero el concepto de biobanco es muy reciente y se aplica a colecciones de muestras de índole, magnitud y finalidades muy diversas, si bien mayoritariamente de ADN, y que además conllevan la creación de una base de datos asociada a las mismas^{2,3}.

Los orígenes y las aplicaciones de los biobancos son múltiples: Bancos establecidos prospectivamente para un proyecto de investigación específico; bancos de muestras recogidas como parte de intervenciones sanitarias (como por ejemplo, las colecciones de muestras remanentes de los programas de cribado neonatal) que en el futuro podrían utilizarse en investigación biomédica; bancos establecidos con propósitos forenses y de investigación criminal; bancos establecidos con objetivos principalmente de identificación (como los establecidos por las fuer-

zas armadas de algunos países). También se han establecido bancos poblacionales de acuerdo con decisiones gubernamentales con objetivos de interés general como buscar prevalencias de genes específicos y sus variantes en las poblaciones, simplificar la búsqueda de marcadores moleculares de predisposición a enfermedades, investigar interacciones entre genes y factores medioambientales, mejorar el descubrimiento de dianas terapéuticas, refinar estrategias para la prevención de enfermedades o proporcionar los datos necesarios para la toma de decisiones basadas en la evidencia respecto a individuos, familias y poblaciones.

Algunas de las utilidades de los biobancos eran impensables hace unos años y los avances tecnológicos se suceden con tal rapidez que es difícil pronosticar todo su potencial en la investigación futura.

Los tejidos o células (células hemáticas, fibroblastos, osteoblastos, etc.) contienen ADN y por lo tanto son una fuente directa de información e investigación genética. Éstos y otros materiales, como fluidos corporales, suero y orina son, asimismo, útiles para la obtención de información de características genéticas, para la investigación en genómica, proteómica, metabonomía, citómica, etcétera, constituyendo también valiosos materiales de referencia para el desarrollo de aplicaciones diagnósticas y sanitarias en general.

Una buena parte del interés científico de las muestras concierne hoy en día a la información genética y una parte importante de la bibliografía sobre biobancos se refiere a bancos de ADN ya extraído de algún material biológico.

Hay una percepción social de que la información genética corresponde al tipo de información personal más sensible. Por una parte, puede tener características identificativas del sujeto fuente y, por

otra, contiene información que concierne al entorno familiar y, a veces, incluso al comunitario o poblacional, pudiendo llevar a un sentimiento de temor ante un posible mal uso de dicha información. En consecuencia, se argumenta que dicha información genética debe merecer un tratamiento legal y medidas de protección excepcionales. A esta postura se la viene denominando “excepcionalismo genético”. Sin embargo, la información genética forma parte del espectro completo de información sanitaria y no constituye como tal una categoría aparte: todos los datos médicos, incluidos los genéticos, requieren los mismos niveles de calidad y garantías de confidencialidad tal y como ha señalado recientemente la Comisión Europea⁴.

Desde el punto de vista de los principios éticos relevantes en biomedicina (justicia, no maleficencia, autonomía y beneficencia) no hay argumentos para justificar un rango de tratamiento diferenciado entre un banco de ADN, o de material que lo contenga, respecto a otros tipos de biobancos de materiales humanos, aunque no contengan ADN, con finalidades asistenciales, de investigación o de salud pública. Las reflexiones y recomendaciones del presente documento son, por lo tanto, aplicables por igual a todos ellos.

RECOMENDACIONES

ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DEL BIOBANCO

Recomendación 1: *Un biobanco debe tener soporte institucional. La institución que acoge el biobanco es la responsable de su custodia y debe dotarlo de una estructura, una organización y un reglamento interno escrito que determine su funcionamiento y en el que se definan las*

responsabilidades, la política de la calidad y los objetivos asistenciales y/o científicos.

Es necesario que un biobanco tenga un espacio físico delimitado, estructura, organización, dirección científica y un reglamento escrito de funcionamiento, con asignación de responsabilidades tanto en lo que concierne a velar por la calidad del mismo, la protección de los datos, el protocolo para la incorporación y la retirada de muestras y el de cesión a investigadores de instituciones externas tanto públicas sin ánimo de lucro, como del sector privado, incluyendo la cesión a investigadores de otros países de acuerdo con posibles regulaciones internacionales si las hubiera y política del biobanco en general.

El investigador debe solicitar autorización para el establecimiento del biobanco y soporte institucional para el mantenimiento de la seguridad de las muestras y las bases de datos de acuerdo a la normativa legal vigente. La autorización implicará la disponibilidad de financiación adecuada.

En aras de la calidad y antes de proceder a la recolección de las muestras deberán establecerse los Procedimientos Normalizados de Trabajo para: 1) la obtención de las muestras; 2) la obtención y registro de los datos asociados a las mismas, incluyendo el sistema de recolección y archivo de la documentación de los procesos de consentimiento informado; 3) las condiciones de almacenamiento, incluyendo los mecanismos de seguridad para garantizarlas, el control y registro de temperaturas, los dispositivos de seguridad para garantizar que las condiciones establecidas se mantengan ininterrumpidamente; y 4) las condiciones para el envío de las muestras y documentación que deberá acompañarlas⁵.

Asimismo, deben establecerse los mecanismos de seguridad para garantizar la

confidencialidad de la base de datos y su mantenimiento a largo plazo de acuerdo con la legislación vigente, estableciendo el protocolo correspondiente ^{6,8}.

La institución donde se alberga la colección o biobanco es responsable de su custodia, la cual implica la responsabilidad de la seguridad de las muestras almacenadas, de la salvaguarda de los intereses de los donantes, del control del uso y disposición de las muestras y de los resultados. De este modo se pueden ofrecer más garantías de protección de los derechos del sujeto fuente y facilitar las gestiones que habría que hacer en el caso de que cambiara el investigador.

Recomendación 2: *Se debe promover el acceso e intercambio de información y de muestras para investigación siempre y cuando la confidencialidad esté protegida.*

Diferentes organizaciones internacionales han recomendado que las muestras deberían estar disponibles para la comunidad científica y han resaltado el valor beneficiante de esta colaboración⁸⁻¹¹. El valor de una colección de muestras es proporcional a la cantidad y calidad de las muestras y de la información asociada, y sus mayores beneficios se alcanzarán a través de la investigación cooperativa de alta calidad. Por lo tanto, es un imperativo ético promover el acceso e intercambio de información siempre y cuando la confidencialidad esté protegida. Ello incluye el establecimiento y disponibilidad de catálogos de las muestras que contiene el biobanco¹². La elaboración de una memoria anual de las actividades del banco y de la investigación a la cual haya contribuido es un medio para dejar constancia del valor de la colección, de su utilidad y de los beneficios sanitarios aportados.

Recomendación 3: *El biobanco debe acogerse al asesoramiento de un Comité de Ética que garantice el cumplimiento de los*

principios éticos aplicables a la investigación biomédica de los proyectos que incorporen muestras de origen humano al biobanco, así como del uso que se haga de las mismas.

Tanto la recogida de muestras biológicas para investigación como la creación de un biobanco deben estar supervisados por un comité de ética multidisciplinar independiente. Su objetivo será la protección de la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes, concretamente en relación con el consentimiento, la confidencialidad, la valoración del balance beneficio-riesgo de la investigación y del uso que se realice del material y los datos asociados.

El Comité de Ética emitirá informes razonados de sus valoraciones. Por otro lado, el Comité de Ética podrá aconsejar a la institución o investigadores acerca de los cambios en materia de normativa y legislación relacionada con el tema y sobre posibles conflictos éticos que pudieran producirse con los avances de la ciencia y tecnología aplicada en seres humanos y la conciliación de los intereses de investigadores y participantes.

Recomendación 4: *El biobanco debe acogerse a un Comité Científico que asesore al responsable del biobanco sobre la dirección y objetivos científicos del biobanco y desarrolle los estándares de funcionamiento del mismo. Igualmente, aconsejará sobre las actividades de investigación a desarrollar, que sean de importancia estratégica en la explotación óptima del biobanco, aprobará cualquier transferencia de muestras a terceras partes y asesorará en la priorización de la cesión de las muestras.*

La institución podría considerar la posibilidad de que la evaluación ética y científica fuera realizada por un único comité que asistiera al responsable del biobanco.

El objetivo final será asegurar, desde una actuación independiente, el respeto a las reglas éticas y la gestión responsable de las muestras y las bases de datos de material biológico humano que integran el biobanco.

GRADO DE IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Recomendación 5: *Cuando se considere la necesidad de establecer un biobanco de nueva creación debe definirse el grado de identificación de las muestras y justificarlo en función de los objetivos, la finalidad y el destino de la colección. Todos estos aspectos deben someterse a la revisión del Comité de Ética.*

Las muestras pueden ser almacenadas con identificadores, adoptándose diferentes grados de identificación, o bien sin identificadores. En el primer caso se consideran identificables y en el segundo no identificables.

Muestras identificables

Identificadas: las muestras retienen un identificador personal como el nombre, número del DNI, o número de la seguridad social. El investigador tiene acceso al mismo y puede relacionar la información de la base de datos y la derivada de la investigación directamente con el sujeto fuente.

Identificable/ codificada/ reversiblemente disociada/ pseudoanonimizada. Son términos que se utilizan en la bibliografía para muestras que retienen un código vinculado a la información personal identificativa. Cuando el investigador no tiene acceso al código sino que éste está bajo el control de un tercero, el material se denomina “anonimizado con vinculación” (*linked anonymized*), lo cual confiere una protección adicional de la confidencialidad.

Muestras no identificables

Anonimizada irreversiblemente /disociada irreversiblemente. Son términos que se utilizan para las muestras que, bien por sí mismas o en combinación con otros datos asociados, con un esfuerzo razonable no permiten la identificación del sujeto fuente. Se les denomina también “anonimizada sin vinculación” (*unlinked anonymized*).

Anonimizada. Son aquellas muestras que se recogieron inicialmente sin identificadores personales y, por tanto, no conservan ninguna relación con la identidad del sujeto.

Si bien los biobancos con datos anonimizados y muestras no identificables son más manejables y, en principio, plantean menos problemas éticos para cierto tipo de investigación, como la investigación epidemiológica o el estudio de determinadas enfermedades hereditarias, puede ser necesaria o conveniente la conservación de los identificadores personales. La conservación de muestras con asociación de datos personales, médicos o de estilos de vida para investigación puede requerir el mantenimiento de identificadores con el fin de hacer una investigación biomédica más efectiva dado que ello posibilitaría contactar con los sujetos fuente, tanto para recabar nueva información como para ligarla a otros registros. Además, los sujetos podrían beneficiarse de los resultados de la investigación cuando se derivaran nuevas opciones terapéuticas o preventivas. En esta situación, el mantenimiento de muestras asociadas a datos personales de salud obliga a garantizar el máximo de protección a fin de salvaguardar la confidencialidad de los sujetos fuente.

Por tanto, la decisión de retirar los identificadores de forma irreversible requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo, ya que si bien

hay datos demográficos y clínicos que pueden acompañar a una muestra anonimizada, puede suceder que investigaciones que se planteen en el futuro sean inviables por la ausencia de identificadores de la muestra. En caso de que se decida dejar la muestra anonimizada irreversiblemente se debe estandarizar y protocolizar el proceso. Tanto el proceso de anonimización como el uso de muestras no identificables debe someterse también a revisión ética; la investigación con muestras no identificables no está exenta de una dimensión bioética y, por otra parte, si perteneciesen a un grupo o colectividad identificable como tal, sería especialmente relevante por los daños que podrían derivarse para la misma.

GARANTÍAS PARA LA GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN DE UN BIOBANCO

Recomendación 6: *El biobanco debe organizar un sistema de información y el correspondiente protocolo de seguridad que garantice que los datos personales de los sujetos fuente, los datos de salud y los derivados de los resultados de la investigación estén protegidos de acuerdo con la normativa vigente, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos.*

Antes de la toma de muestras se habrá definido la información que se va a recoger y el soporte (manual e informático) que guardará la información asociada a la muestra. Ambos deben estar guiados por el respeto a la autonomía, al derecho a la intimidad y confidencialidad de los datos previsto en la normativa vigente^{6,8}. Será por lo tanto necesario, que el centro desarrolle un protocolo en el que se describan las medidas adecuadas para garantizar su cumplimiento, estableciendo la cadena de custodia de las muestras y de la base de datos asociada y las restricciones de acce-

so a las mismas. Asimismo, se establecerán las medidas para el cumplimiento de los derechos de oposición, rectificación y cancelación.

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN Y PARA LA INCORPORACIÓN DE MUESTRAS AL BIOBANCO

Recomendación 7: *La incorporación de muestras biológicas recogidas prospectivamente a un biobanco y su uso para investigación requiere el consentimiento informado del sujeto del que procede. La omisión del consentimiento informado debe ser un hecho excepcional y, en todos los casos, debe aprobarse por un Comité de Ética. El sujeto debe entender que su muestra se utilizará para fines de investigación.*

El consentimiento informado es necesario para participar en la investigación, para incorporar muestras al biobanco y para su utilización posterior en investigación.

El investigador debe asegurarse siempre de que el sujeto fuente recibe la información adecuada y entiende que la muestra recogida se utilizará para fines de investigación y no con objetivos terapéuticos, por tanto no se derivará un beneficio personal de su donación. El sujeto fuente también debe ser informado de que conserva sus derechos sobre las muestras y sus datos, de que se garantiza la confidencialidad en el manejo de las mismas y de que los proyectos en los que intervengan sus muestras serán evaluados y aprobados por un Comité de Ética independiente.

En situaciones excepcionales, por ejemplo, cuando en determinadas circunstancias se incorporan al banco muestras históricas, se podrá realizar sin el consentimiento previo del sujeto, pero siempre bajo la supervi-

sión de un Comité de Ética (véase también recomendación 16 sobre muestras procedentes de personas fallecidas).

Recomendación 8: *El consentimiento informado otorgado puede ser extensible para utilizar las muestras y los datos asociados en investigaciones ulteriores, con finalidades compatibles con aquellas del proyecto para las que fueron recogidos. Sin embargo, los investigadores deberían ofrecer al sujeto la posibilidad de elegir respecto al uso posterior de la muestra.*

Las muestras almacenadas pueden utilizarse en investigaciones que se realicen posteriormente, siempre que los fines que persigan sean compatibles con los originales. Para ello, es preciso que los sujetos fuente puedan elegir respecto de dichos usos posteriores. El investigador puede ofrecer posibilidades diversas, por ejemplo: a) dando la opción de rehusar el consentimiento para usos secundarios, b) permitir cualquier uso solo si la muestra se deja irreversiblemente anonimizada; c) permitir sólo investigación relativa a cierta enfermedad o enfermedades; d) consentir en la conservación de la muestra pero con la condición de que si fuera utilizada en otro proyecto se solicitará de nuevo un consentimiento específico; e) dando opción de otorgar un consentimiento genérico para la utilización de su muestra.

Si bien el consentimiento en blanco o consentimiento genérico para la utilización en investigaciones futuras de muestras recogidas prospectivamente y que mantengan sus identificadores es inapropiado, podría solicitarse éste en circunstancias particulares (como en los casos de reutilización de muestras que se conservan para confirmación diagnóstica y cuya utilización posterior para fines de investigación supondría un beneficio para la sociedad, suponiendo una carga de trabajo excesiva o una financiación adicional contactar de nuevo con los sujetos fuentes).

Recomendación 9: *El proceso de obtención del consentimiento informado requiere: información completa, específica y adaptada; comprensión de la información; y otorgamiento del consentimiento de manera libre, voluntaria, expresa, específica y documentada de la persona participante.*

La creación del biobanco, así como sus posibles usos para investigaciones futuras, se llevará a cabo con el consentimiento informado, libre, voluntario, expreso, específico y documentado (normalmente por escrito) de las personas participantes¹³. Sólo en determinadas situaciones excepcionales se podrá realizar sin el consentimiento previo del sujeto.

El sujeto fuente o su representante legal (véase recomendación 10 sobre investigación en sujetos vulnerables) tiene que ser informado acerca de las muestras que se desea almacenar y los datos que se desea registrar y esta información deberá suministrarse individualmente, ser específica de cada investigación y adaptada a la capacidad de comprensión del sujeto y a sus características culturales.

El investigador se asegurará de que el sujeto fuente ha comprendido la información suministrada antes de que otorgue el consentimiento.

El personal que acceda a los datos en el ejercicio de sus funciones profesionales quedará sujeto al deber de respeto a la confidencialidad^{3,14}. El investigador o la Institución responsable deberán asegurarse de que dicho personal conozca estas obligaciones.

El sujeto fuente recibirá una copia de los documentos de información utilizados y una copia firmada del consentimiento otorgado.

Recomendación 10: *Se podrá hacer investigación en sujetos vulnerables (en particular, menores de edad o incapaces para dar*

su consentimiento) cuando los resultados de la investigación pudieran producir un beneficio directo sobre la salud del participante, no se pueda hacer en otros sujetos capaces de dar su consentimiento, y los representantes legales de la persona que vaya a participar hayan dado su consentimiento por escrito. Cuando la persona incapaz sea un adulto, participará en el procedimiento de consentimiento en la medida que sea posible. Asimismo, será tomada en cuenta la opinión de los menores atendiendo a su edad y a su grado de madurez.

La obtención prospectiva para un proyecto de investigación de muestras procedentes de niños u otros sujetos vulnerables, sólo se realizará cuando los resultados de la investigación pudieran producir un beneficio directo sobre la salud del participante, ya que en estos casos prima un deber de protección, sobre la posibilidad de obtener conocimientos valiosos.

El criterio general a seguir es el del “riesgo mínimo” entendiéndose por tal, aquel que asume cualquier persona en su vida y actividades cotidianas. Esto significa que las investigaciones que superen este nivel mínimo de riesgo, sólo podrían realizarse si es esperable que los beneficios que se obtengan compensen el riesgo, y que dichos beneficios sean para los sujetos fuente. Este riesgo mínimo debe ser evaluado por un Comité de Ética con toda la información disponible y sopesando las circunstancias.

Excepcionalmente y cuando no sea previsible que los resultados de la investigación produzcan un beneficio directo sobre la salud del participante, podría autorizarse la investigación cuando ésta tuviera por objetivo contribuir a mejorar el conocimiento científico de la enfermedad del individuo y la obtención de resultados pudiera proporcionar beneficios para otras personas de la misma edad o que padezcan la misma enfermedad. Siempre que dichos conocimientos no pudieran ser obtenidos a

través de otros sujetos capaces de dar consentimiento.

El consentimiento informado escrito de los representantes legales es necesario. Cuando la persona incapaz sea un adulto (mayor de 16 años), participará en el procedimiento de autorización en la medida que sea posible. Asimismo, será tomada en cuenta la opinión de los menores atendiendo a su edad y a su grado de madurez^{8,13}.

Recomendación 11: *Debe redactarse el documento de consentimiento informado, que incluirá el formulario de consentimiento y la hoja de información. Ambos deben someterse a la discusión y aprobación por un Comité de Ética independiente.*

De acuerdo con las características de la información (véase la recomendación número 8 sobre el consentimiento genérico y uso posterior de las muestras) el proceso de consentimiento informado se expresa en un documento que debe incluir el formulario y la hoja de información en páginas numeradas de forma correlativa. Dicho documento debe incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- 1) La finalidad y objetivos del proyecto de investigación;
- 2) El potencial que los materiales presenten para la investigación;
- 3) La finalidad y objetivos del biobanco;
- 4) El procedimiento y los riesgos asociados a la toma de muestras;
- 5) La duración del almacenamiento y la disponibilidad de la muestra una vez que expire el periodo de almacenamiento acordado o en caso de fallecimiento del sujeto fuente;
- 6) La institución que custodia el biobanco;

- 7) La identidad del investigador y del responsable del biobanco;
- 8) Las variables que se van a registrar en la base de datos asociada;
- 9) El derecho del individuo para expresar sus deseos en relación al consentimiento para usos futuros de las muestras o de los datos para investigación. El sujeto podría establecer restricciones sobre el uso de sus muestras;
- 10) La posible cesión a otros investigadores, de las muestras y de los datos y, en su caso, las condiciones de la cesión;
- 11) Las garantías para el mantenimiento de la confidencialidad de la información obtenida. Se informará al sujeto fuente de qué personas tendrán acceso a los datos personales (por ejemplo: investigadores, profesionales sanitarios);
- 12) El derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento;
- 13) El derecho a ser informado sobre la eventual eliminación o anonimización irreversible de las muestras y los datos.
- 14) El derecho a decidir si desea o no recibir información de los resultados de la investigación que le conciernen y, en caso afirmativo, quién, cuándo y de qué manera se le informará;
- 15) La posibilidad del uso comercial derivado de los materiales y los datos, incluidos los resultados de la investigación¹⁵ y que el sujeto fuente no recibirá beneficio económico;
- 16) Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo de aquélla³;
- 17) Los beneficios esperados para él y su familia de su participación en la investigación, si los hubiera, y los riesgos;
- 18) Los beneficios para la ciencia y sus posibles repercusiones en los cuidados sanitarios;
- 19) El derecho de oposición, de rectificación y de cancelación de sus datos de acuerdo a la legislación vigente, así como su derecho a solicitar la retirada o destrucción de la muestra;
- 20) La garantía de que el proyecto ha sido evaluado y aprobado por un Comité de Ética.

Recomendación 12: *El sujeto fuente tiene derecho a no consentir en su participación y a revocar el consentimiento dado en cualquier momento, sin dar explicaciones de las razones y sin que ello suponga ninguna penalización para él.*

La negativa a dar el consentimiento o retirar el consentimiento para participar en investigación o para que su muestra sea incluida en el biobanco es un derecho del sujeto fuente y, por tanto, no supondrá ninguna forma de discriminación contra la persona y en particular sobre su derecho a la atención sanitaria.

En aquellos casos en que pudiera estar justificado científicamente analizar las razones de no participación, la solicitud de información sobre los motivos de la misma se debería realizar en tiempos posteriores para no influir en la decisión.

La revocación del consentimiento informado de un paciente respecto de una muestra incluida en un biobanco llevará, bien a la destrucción de la misma, bien a la eliminación de cualquier elemento de identificación, dejando la muestra anonimizada, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo³. La idoneidad de uno u otro criterio se someterá a juicio de un Comité de Ética independiente.

Recomendación 13: *En el caso de muestras que se obtengan con un objetivo asistencial (bien sea con fines diagnósticos o a través de otras intervenciones sanitarias), su incorporación a un biobanco y los posibles usos futuros en investigación requieren el correspondiente consentimiento informado. Este podrá solicitarse simultáneamente al de la realización de las pruebas o intervenciones, aunque de forma específica y diferenciada.*

Las muestras biológicas obtenidas con fines asistenciales, como aquellas obtenidas para pruebas genéticas de diversa índole (a menudo se trata directamente de ADN, células vivas, bien sea fibroblastos de piel cultivados, o líneas linfoblásticas inmortalizadas) o aquellas procedentes de cribados poblacionales como las resultantes del cribado neonatal, son materiales científicamente muy valiosos y podría resultar una sensible pérdida destruirlas una vez finalizado el proceso asistencial.

Los individuos de los que se hayan obtenido las muestras/datos deben ser informados de su posible almacenamiento y utilización posterior en investigación y se les debe solicitar el consentimiento y las condiciones en las que se pueden realizar ambos^{16,17} (véase recomendación 11 sobre los requisitos de obtención del consentimiento informado).

Esta recomendación hace referencia a biobancos que se construyen prospectiva-

mente. Para la gestión de colecciones históricas véase también recomendación 16 sobre muestras procedentes de personas fallecidas.

DERECHO A SABER Y DERECHO A NO SABER

Recomendación 14: *Los sujetos fuente deben ser informados de los resultados de la investigación y también, cuando proceda, de la posibilidad de que en el transcurso de la investigación se produzcan hallazgos inesperados. Se debe ofrecer la posibilidad de que el sujeto decida si desea o no recibir esa información.*

La promoción de la autonomía del paciente, que inspira las obligaciones de información y consentimiento informado en toda investigación con seres humanos, incluye, por una parte, el derecho del paciente a conocer los resultados de la investigación (esperados o no), lo cual supone el deber del investigador de ofrecer esa información¹⁸ (ver punto 14 de la parte explicativa de la Recomendación 11 acerca de la redacción del documento de consentimiento informado) y, por otra, también la consideración del posible interés legítimo de un sujeto para no querer saber determinada información, como puede ser una información genética obtenida en una investigación (desde información sobre paternidades discordantes, hasta la anticipación del conocimiento de enfermedades incurables), por ejemplo, para evitar consecuencias psicológicas adversas e importantes no deseadas, especialmente cuando la información no va asociada a la capacidad de modificar las circunstancias, ni representa una posible ventaja directa para el sujeto, o bien, la información obtenida en la investigación sea poco concluyente o imperfectamente predictiva. Esta consideración se ha venido a denominar “derecho a no saber”³.

Este “derecho a no saber” no puede ser presumido, sino que debe ser “activado” por la elección específica del individuo afectado. Dado que la información que afecta al propio individuo puede no hacerlo de manera exclusiva y ser de potencial interés para terceros (familiares o allegados) que no han participado en la investigación, este derecho no es absoluto y podrá ser restringido cuando se persiga evitar un riesgo relevante para terceros. En este sentido, el “derecho a no saber” no es equiparable al “derecho a saber”.

La comunicación de resultados de la investigación genética es paradigmático de estas situaciones¹⁸, además de las anteriormente comentadas, el carácter a menudo traslacional de la investigación, el desarrollo de la farmacogenética, así como la investigación retrospectiva en muestras procedentes de bancos históricos que puede producir resultados de interés para las familias muchos años después de haber sido recogidas, pueden ser una fuente de problemas éticos.

Por lo tanto, todas estas consideraciones deben ser sistemáticamente valoradas tanto por los responsables de un biobanco, como por los investigadores y los Comités de Ética a la hora de confeccionar los protocolos, procedimientos de trabajo y procesos de consentimiento informado correspondientes. Una buena solución es adoptar *a priori* por parte del investigador un criterio sobre si se va a informar o no de los descubrimientos inesperados, guarden o no relación directa con la salud del sujeto fuente, y someterlo a consulta al Comité de Ética, en consideración especialmente al principio de no maleficencia.

Si fuera posible prever o anticipar el tipo de descubrimientos que pueden producirse en una investigación prospectiva es aconsejable pactar este tema con el sujeto previamente. En la investigación retros-

pectiva deben establecerse previamente los criterios a seguir y someterlos a consulta al Comité de Ética

Siempre que la investigación incluya pruebas genéticas, al igual que en un proceso asistencial habitual, el proceso de información y comunicación debe realizarse en un contexto de consejo genético.

CONSENTIMIENTO PARA CESIÓN DE LAS MUESTRAS A TERCEROS

Recomendación 15: *La cesión de las muestras a terceros debe tener en cuenta las condiciones pactadas en el consentimiento informado si las hubiere. En todos los casos la cesión de muestras para otras investigaciones será evaluada por un Comité de Ética que considerará la validez científica del proyecto, así como la necesidad o no de solicitar la renovación del consentimiento.*

Los criterios de cesión de las muestras a terceros deberán establecerse en el proceso de obtención del consentimiento informado. El investigador principal y la institución son responsables de la custodia de las muestras y de la salvaguarda de los intereses de los sujetos fuente, por ello deberán establecer una política global de cesión de las muestras considerando que:

- 1) sólo se cederán muestras cuando el investigador solicitante presente un proyecto de investigación aprobado por un Comité de Ética,
- 2) el Comité de Ética de la institución que acoge el biobanco deberá evaluar aquellos proyectos para los que se solicita la cesión de muestras (y datos asociados) y aprobará en su caso la cesión de las mismas y exigirá el cumplimiento de las condiciones acordadas en el docu-

mento de consentimiento informado o la renovación del mismo (véase recomendación 8 y texto explicativo),

- 3) se busque el equilibrio entre el desarrollo de la investigación y el mantenimiento del valor científico del biobanco. En este sentido el Comité Científico puede asesorar respecto a las prioridades de cesión en caso de conflicto.

TOMA DE MUESTRAS EN PERSONAS FALLECIDAS

Recomendación 16: *Para la extracción de material biológico de una persona fallecida con fines de investigación, debe tenerse en cuenta el adecuado consentimiento previo del sujeto o, en su defecto, de sus familiares o representantes legales. No se obtendrán muestras para investigación de una persona fallecida si se sabe que tenía objeciones al respecto².*

De acuerdo con la legislación española, la extracción de órganos u otras piezas anatómicas de personas fallecidas podrá realizarse con fines terapéuticos o científicos, en el caso de que éstas no hubieran dejado constancia expresa de su oposición^{19,20}. Sin embargo, una buena práctica desde el punto de vista ético es solicitar el consentimiento informado de los familiares o representantes legales, para obtener y conservar muestras biológicas para investigación procedentes de personas fallecidas.

Por otro lado, se debe discutir con los familiares la posible implicación para sus intereses de la investigación que se realizará en muestras identificables. Los familiares deben conocer qué clase de muestra se va a conservar, quién y dónde se va a custodiar y en qué tipo de investigaciones se podría utilizar.

GESTIÓN DE LAS COLECCIONES HISTÓRICAS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Recomendación 17: *Las colecciones históricas de muestras biológicas obtenidas con fines asistenciales o de investigación deben adecuarse a los requisitos y recomendaciones establecidos para el inicio de un nuevo biobanco, incorporando las nuevas muestras previa solicitud de consentimiento informado. El establecimiento de las condiciones para el empleo retrospectivo de las muestras requerirá la evaluación por el Comité de Ética.*

Cuando se vayan a utilizar muestras identificadas o identificables, los investigadores deberán contactar de nuevo con el sujeto fuente, a fin de solicitar un nuevo consentimiento, excepto cuando el Comité de Ética estime que concurren circunstancias especiales eximentes, estableciendo las medidas cautelares oportunas.

La misma consideración tendrán las muestras de sujetos ya fallecidos.

Es muy frecuente que en departamentos diagnósticos, en hospitales, exista un gran número de muestras biológicas humanas almacenadas, que fueron recogidas con fines asistenciales o de investigación, y para cuyo almacenamiento no se solicitó el consentimiento informado. En estos casos sería necesario valorar la conveniencia de conservar o no estas muestras históricas, teniendo en cuenta su valor científico y las dificultades de reunir colecciones en algunos casos, como por ejemplo, en el caso de las enfermedades raras, siempre y cuando se regulen las condiciones de uso y se consideren los aspectos éticos y jurídicos relevantes.

Las colecciones de muestras anonimizadas o irreversiblemente anonimizadas

no plantean especiales problemas de utilización, dado que difícilmente se podría dañar al sujeto fuente si no es identificable.

En el caso de colecciones existentes no anonimizadas o no anonimizadas irreversiblemente, el investigador debería realizar un esfuerzo razonable para contactar con los sujetos fuente con el fin de obtener un nuevo consentimiento para el estudio que se vaya a llevar a cabo. Sin embargo, esta medida puede ser impracticable, porque requiera un esfuerzo desproporcionado, o invalide la investigación al introducirse sesgos en la selección, o produzca daños psicológicos en la medida que el sujeto vuelva a revivir una situación personal o familiar dolorosa. En estos casos un Comité de Ética podría valorar y, en su caso, aprobar la utilización de las muestras biológicas sin el consentimiento específico, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: que la investigación propuesta sea de interés científico relevante, que las muestras sean necesarias para la consecución de los objetivos de la investigación, que no exista evidencia de que el sujeto fuente hubiera manifestado su oposición a la utilización de la muestra para investigación y, finalmente, que la investigación no perjudique los intereses del sujeto fuente.

En las colecciones de muestras históricas es posible que algunos de los sujetos fuente hayan fallecido. Este hecho no puede justificar una política de acceso sin restricciones sobre la base de que ya no existe riesgo o daño para el individuo, ya que, en el caso de que la investigación en muestras de sujetos fallecidos implique información relevante de familiares vivos podrían derivarse perjuicios para ellos.

Si un individuo restringió el uso de sus muestras para investigación cuando estaba vivo, las restricciones seguirán vigentes después de su muerte.

PROPIEDAD Y COMERCIALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS Y DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Recomendación 18: *La dación de las muestras por el sujeto fuente debe ser sin contraprestación económica. Ni el sujeto fuente, ni sus familiares o allegados obtendrán beneficio económico de la dación de la muestra, ni de los beneficios comerciales que pudieran derivarse de los resultados de la investigación.*

Hay dos razones por las que se justifica que la dación de muestras debe ser desinteresada: la primera de ellas es la convicción, presente en nuestro contexto cultural, de que los órganos y tejidos, incluida la sangre, no deben ser comprados ni vendidos²¹, ya que se considera que el cuerpo humano no debe ser origen de ganancia económica, pues esto significaría tratar a las personas como objetos, vulnerando con ello el respeto a su dignidad.

La segunda razón es la siguiente: El sujeto fuente da su muestra de modo voluntario y retiene ciertos derechos respecto a dicha muestra y su destino. El acto de dación no es exactamente igual que el acto de donación, sin embargo, el principio que rige la dación de las muestras es el mismo que el relativo a la donación de órganos: la solidaridad desinteresada y altruista. El sujeto fuente ofrece un bien valioso para la ciencia y la sociedad, en la mayoría de los casos sin pretender obtener beneficio terapéutico personal. Tampoco se derivarán beneficios económicos, ya que esto desvirtuaría el acto de dación-donación, lo cual no impide que la persona a quien se le ha extraído la muestra pueda recibir una compensación por los gastos que haya tenido o las pérdidas que haya podido sufrir, siempre que esa compensación no constituya una remuneración.

No obstante, los trabajos técnicos como la toma de muestras, almacenamiento, etc.,

sí pueden dar lugar a una legítima y razonable remuneración para el biobanco. En este sentido, sería también lícito que el biobanco recibiese una compensación por los gastos de obtención, almacenamiento y envío de las muestras cuando son solicitadas por terceros (cesión a otros investigadores, compañías farmacéuticas, etc). Sin embargo, es difícil delimitar bien esta práctica y con el fin de conseguir un balance que resulte justo para el sujeto fuente y los posibles beneficios que pudieran obtener terceros, sería deseable considerar la vía del aprovechamiento compartido de los beneficios (véase recomendación 19 sobre el retorno de beneficios a la comunidad).

En cuanto a los resultados obtenidos de la investigación, se considera que sus beneficios (derivados de la comercialización de un fármaco o de los productos derivados de la misma) corresponden a los que promueven o realizan la investigación. El sujeto fuente del que procede una muestra utilizada en la investigación no ha de recibir beneficio económico, ni tiene ningún derecho legal sobre dicha investigación^{3,22}. Es conveniente que se informe al sujeto fuente sobre esta cuestión en el contexto de la obtención del consentimiento informado (véase la recomendación 11 sobre la información a dar en el proceso de obtención del consentimiento).

RETORNO DE BENEFICIOS A LA COMUNIDAD

Recomendación 19: *Los beneficios derivados de los resultados de la investigación que utiliza las muestras biológicas tienen como objetivo final la mejora de la comunidad y, por tanto, debería buscarse el aprovechamiento compartido de los beneficios. El retorno de beneficios a la comunidad es una respuesta a los principios de equidad y justicia.*

Con el fin de conseguir un balance equitativo entre el sujeto fuente y los terceros

(compañías farmacéuticas, biotecnológicas y otras), y como clave de la legitimidad moral de la investigación, lo más apropiado sería tratar de lograr el aprovechamiento compartido de los beneficios^{11,23}, éstos podrán revestir las siguientes formas:

- Asistencia especial a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la investigación.
- Acceso a la atención médica.
- Nuevos diagnósticos, instalaciones y servicios para dispensar nuevos tratamientos o medicamentos obtenidos gracias a la investigación.
- Apoyo a los servicios de salud.
- Instalaciones y servicios destinados a reforzar las capacidades de investigación.
- El acceso preferencial a terapias desarrolladas en virtud de sus contribuciones al biobanco.
- También la participación en terapias conforme a lo establecido por el Comité de Ética de HUGO²³ en su Declaración de beneficios compartidos (*Statement of Benefit-Sharing*) que demanda la inversión del 1 al 3 % de los ingresos netos de la investigación en fundaciones públicas, por ejemplo, en la expansión de infraestructuras médicas o de ayuda humanitaria.

Los conocimientos obtenidos con la investigación son un beneficio para la comunidad y un bien que, en justicia, debe ser compartido y debe contribuir a la humanidad en su conjunto, por ello los resultados deben ser objeto de publicación, sin dilación alguna, diseminados críticamente y apoyados por la documentación adecuada. Es aconsejable publicar los resultados

principales de forma que lleguen a los participantes del estudio y otros miembros interesados de la comunidad en la que se llevó a cabo el estudio²⁴.

AGRADECIMIENTOS

A Manuel Posada de la Paz, Jefe de Área del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, impulsor de la creación del Comité de Ética y de la elaboración de éste documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Uranga A, Martín Arribas MC, di Donato JH, Posada de la Paz M. Las cuestiones jurídicas más relevantes en relación con los biobancos. Una visión a la legislación de los países miembros del proyecto Eurobiobank. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2006.
2. Consejo de Europa. Recomendación 4 sobre Investigación con materiales biológicos de origen humano. Estrasburgo: Consejo de Europa; 15 de marzo de 2006.
3. Boletín de las Cortes. Proyecto de Ley de Investigación Biomédica 121/104. BOCE núm. 104 de 22/9/2006.
4. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. Bruselas: Comisión Europea; 2004.
5. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 65/2006 por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas. BOE núm 32 de 7/2/2006.
6. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm 298 de 13/12/1999.
7. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 994/1999, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. BOE núm 151 de 11/6/1999.
8. *Boletín Oficial del Estado*. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE, núm. 274 del 15/11/2002.
9. World Health Organization: Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Geneva: WHO; 1997.
10. Consejo de Europa. Recomendación No. R (89)4 sobre Recogida de datos epidemiológicos en Atención Primaria. *Int Dig Health Leg* 1990; 41: 148.
11. UNESCO- International Bioethics Committee: Universal declaration on the human genome and human rights. Paris: UNESCO; 1997.
12. European Society of Human Genetics. Data storage and ADN banking for biomedical research: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2003; 11 (Suppl 2): S8-S10.
13. Consejo de Europa. Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research. Artículo 19. Estrasburgo: Consejo de Europa; 2005.
14. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 10/1995, del Código Penal: artículo 199; sobre el deber de revelar. BOE núm 281 de 24/11/1995.
15. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 98/44/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio de 1998, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas. Considerando 26. DOCE L 213 de 30/7/98.
16. Laberge C, Kharaboyan L, Avard D. Newborn Screening, Banking and Consent. *Gen Edit* 2004 Vol II (3). [citado 12 de mar. 2007] Disponible en: www.humgen.umontreal.ca.
17. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Comisión de Errores Metabólicos Congénitos. Comité Científico. Pàmpol Ros T, Cortés Castell E y Dulín Iñiguez E. Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel adsorbente en los programas de cribado neonatal. *Química Clínica* 2006; 25 (2) 97-103.
18. Knoppers BM, Joly Y, Simard J, Durocher F. The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. *Eur J Hum Genet*. 2006 Dec;14(12):1322.
19. Boletín Oficial del Estado Ley 30/1979, de 27 de octubre sobre extracción y trasplante de órganos. Artículo 5.2. BOE núm. 266 de 6/11/1979.

20. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 411/1996 por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos. Artículo 8. BOE núm. 72 de 23/3/1996.
21. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y de la Medicina: Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Art. 21. Estrasburgo: Consejo de Europa; 1997.
22. Godard B, Schmidtke J, Cassiman J-J and Aymé S. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet* 2003; (Suppl 2): S88-S112.
23. Comité de Ética de HUGO (The Human Genome Organisation). Statement on Benefit-Sharing, April 9 2000. [citado 12 de mar. 2007]. Disponible en: www.hugo-international.org/Statement_on_Benefit_Sharing.htm
24. European Federation of the International Epidemiological Association (IEA): Good epidemiological practice (GEP) proper conduct in epidemiological research. Berne: European Federation of the International Epidemiological Association; 2002 (actualizado, Junio 2004).