



*Problemes ètics
en l'emmagatzematge i la utilització de*

MOSTRES BIOLÒGIQUES

*Problemas éticos
en el almacenamiento
y la utilización
de muestras biológicas*

Comitè de Bioètica
de Catalunya



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Problemes ètics
en l'emmagatzematge i la utilització
de **MOSTRES BIOLÒGIQUES**

Barcelona, 2004

**Comitè de Bioètica
de Catalunya**



**Generalitat de Catalunya
Departament de Salut**

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

Comitè de Bioètica de Catalunya

Problemes ètics en l'emmagatzematge i la utilització de mostres biològiques
= Problemas éticos en el almacenamiento y la utilización de muestras
biológicas

Text en català i castellà. — Bibliografia

I. Catalunya. Departament de Salut II. Títol III. Títol: Problemas éticos en
el almacenamiento y la utilización de muestras biológicas

1. Bancs de mostres biològiques — Aspectes ètics i morals — Catalunya
576.6:17 (467.1)

© Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Direcció General de Recursos Sanitaris
Primera edició: Barcelona, desembre de 2004
Tiratge: 4.400 exemplars
Dipòsit legal: B - 44.476 - 2004
Coordinació editorial: Secció de Publicacions i Imatge
Correcció: Secció de Normalització Lingüística

Disseny gràfic: Quadrat, S.L.
Impressió: NOVATESA, SL

Membres del grup de treball

Francesc Abel

Coordinador

Esther Busquets

Departament de Salut

Gabriel Capellà

Institut Català d'Oncologia

Enric Condom

Hospital de Bellvitge

Victòria Cusí

Hospital Sant Joan de Déu

Pau Ferrer

Hospital de Bellvitge

Maria Jesús Fèlix

Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)

Josep M. Busquets

Secretari del Comitè de Bioètica de Catalunya (CBC)

Presentació

Les activitats mèdiques que comporten l'obtenció, el tractament i l'emmagatzematge de mostres biològiques d'origen humà, i de les dades d'informació que hi estan associades, creixen dia a dia. Al mateix temps, les possibilitats d'investigació genètica i l'acumulació de mostres en els anomenats bancs d'ADN obren noves possibilitats diagnòstiques i terapèutiques, però també nous dilemes ètics a la societat, que ha de preservar per damunt de qualsevol altra consideració la dignitat de l'ésser humà, i garantir la seguretat, la intimitat i la confidencialitat de la informació que se'n pugui obtenir.

Altres problemes ètics i jurídics que plantegen les mostres biològiques emmagatzemades en institucions sanitàries són la possibilitat d'utilitzar per a fins no previstos aquelles que han estat obtingudes en el curs d'una biòpsia, donació o en un altre acte mèdic, i que no disposen del consentiment exprés per ser utilitzades amb finalitats d'investigació o, fins i tot a més llarg termini, la possibilitat que siguin patentats i comercialitzats mètodes diagnòstics i terapèutics a partir d'aquestes mostres.

És notable la complexitat que suposa fer compatible els avenços mèdics amb el respecte a la dignitat de l'ésser humà, i així ho demostra l'interès que diferents institucions professionals i polítiques tenen a elaborar recomanacions i normatives per tal d'evitar males utilitzacions. Però aquestes recomanacions i normatives no són suficients sinó s'interioritza en la pràctica diària de tots els professionals sanitaris implicats la necessitat de tenir present una actitud curosa de respecte a les persones i de prevenció de riscos que un material i una informació tan sensibles poden comportar.

Coincidint amb l'aparició de la Directiva 2004/23 del Parlament europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, relativa a l'establiment de normes de qualitat i de seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, el processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de teixits humans, el Comitè de Bioètica de Catalunya ha volgut fer una reflexió que serveixi d'ajuda als professionals sanitaris que han de fer front a una dinàmica ràpidament canviant en el maneig de tot tipus de mostres biològiques d'origen humà. Agraïxo el treball realitzat a tots els qui han participat en la elaboració d'aquest document, que estic segura que serà d'interès i utilitat per als professionals sanitaris de Catalunya.

Marina Geli
Consellera de Salut

Índex

1. Introducció	9
2. Aspectes generals	11
2.1. Qui té necessitat de les mostres?	11
2.2. On es troben els dipòsits i bancs de teixits?	11
2.3. Classificació dels tipus de mostres i dades genètiques en investigació clínica	12
2.3.1. <i>Mostres i dades identificades</i>	12
2.3.2. <i>Mostres i dades codificades</i>	12
2.3.3. <i>Mostres i dades anonimitzades</i>	13
2.3.4. <i>Mostres i dades anònimes</i>	13
2.4. Característiques rellevants de les mostres existents	13
3. Premisses ètiques fonamentals	15
4. Aspectes eticolegals	17
5. El consentiment informat (CI) en la donació de teixits	19
5.1. Consideracions generals	19
5.2. Consideracions més específiques	20
5.2.1. <i>Requisits del consentiment informat</i>	20
5.2.2. <i>Alguns elements bàsics que ha d'incloure el CI i el full d'informació</i>	21
5.2.3. <i>Quan és exigible el CI</i>	21
5.2.4. <i>Quan no és exigible el CI</i>	21
5.2.5. <i>El CI en el cas de col·leccions prospectives</i>	22
5.2.6. <i>El CI en el cas de col·leccions que ja existeixen</i>	22
6. La qualitat de l'obtenció i la conservació de les mostres	23
7. L'emmagatzematge (bancs i arxius)	25
8. Condicions d'ús de les mostres i de les dades	27

9. Condicions de la transferència amb finalitats acadèmiques o a indústries de la biotecnologia	29
10. Qüestions específiques dels bancs d'ADN	31
10.1. Peticions d'emmagatzematge d'ADN (<i>DNA banking</i>)	31
10.2. Dipositants i dipositaris	31
10.3. Mesures de seguretat dels bancs d'ADN	31
10.4. Assegurar la qualitat dels bancs d'ADN	32
10.5. Consideracions sobre el marc jurídic dels bancs d'ADN	32
11. Recomanacions	39
Annexos	41
Obres de referència	55

1. Introducció

¹ *Royal College of Pathologists. Consensus Statement of Recommended Policies for the Uses of Human Tissue in Research, Education and Quality Control. Londres, Regne Unit: Royal College of Pathologists, 1999.*

La temàtica d'aquest grup de treball és tot allò que fa referència a l'obtenció, emmagatzematge i posterior utilització de mostres biològiques (cèl·lules, teixits, sang i fluids humans) així com també de les dades obtingudes o relacionades amb aquestes mostres. Són aquestes dades les que avui obliguen a replantejar, des d'una nova òptica, problemes que han existit sempre.

Efectivament, de les mostres es poden obtenir dades genètiques de la persona de la qual procedeixen. El coneixement i la utilització de les dades poden afectar diverses persones de la família i la seva descendència. Això ha provocat que en tot el món —si més no en el món occidental, de moment— es valori com un deure molt important revisar les condicions d'obtenció del material, d'accés a les mostres, la qualitat de l'emmagatzematge, les condicions de transferència de teixits als investigadors, la constitució i la regulació de bancs de dades, entre d'altres qüestions.

No hi ha dubte que la protecció dels drets dels pacients mereix que es reforcin les garanties d'una estricta ètica professional recolzada per lleis que, tot defensant els drets humans, no introdueixin restriccions innecessàries a la investigació.

La informació genètica participa del caràcter de confidencialitat d'altres informacions relacionades amb la salut de les persones, però a la vegada la informació i les dades genètiques tenen el caràcter de sensibles per afectar nivells íntims de les persones que mereixen especial atenció, començant pel consentiment informat. Per això és convenient tenir una definició operativa de què entenem quan parlem d'informació genètica.

Creiem oportú quedar-nos amb la definició del Royal College of Pathologists and the Institute of Biomedical Science, acceptada també per la legislació del Regne Unit: entenem per informació genètica “la que s'utilitza per al diagnòstic i/o tractament de malalties hereditàries i/o per consell genètic”.¹

El propòsit és identificar, en primer lloc, quina és la situació actual en el nostre país en aquests aspectes amb vista a confeccionar, en primer lloc, un registre de centres, entitats i institucions que disposen de mostres de manera habitual. Seguidament, veure la conveniència de donar orientacions que permetin una regulació, ètica i jurídica, que ajudi les normatives existents i que sigui resultat de l'autoregulació professional, allà on hi hagi buits normatius. Finalment, unificar les normatives, si és possible, en l'àmbit europeu. Les normatives que se'n puguin derivar han de tenir com a premissa fonamental afavorir la recerca assegurant la qualitat i el rigor científic i tècnic, amb el màxim respecte a la dignitat de les persones i als seus drets.

² *Abel i Fabre F. et al. Confidencialidad en la práctica psiquiátrica. Guía breve. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, 2002.*

Ens limitarem, en aquest primer document, a presentar aspectes generals amb relació a les mostres i a tractar, amb més detall, les qüestions rellevants pel que fa al consentiment informat (necessari o no necessari), la confidencialitat de les mostres, i la qualitat de l'obtenció i la conservació: emmagatzematge (bancs i arxius). Tractarem succintament els problemes que van més enllà de l'àmbit d'aquest grup de treball però que hi estan relacionats, com poden ser: propietat de les mostres i dades i condicions d'accés a les unes i a les altres, condicions de les transferències de mostres a institucions acadèmiques o a indústries biotecnològiques i, finalment, la participació en els possibles beneficis que originin les mostres, quan tenen aplicacions industrials, vetllant sempre i en tots els casos per preservar els drets dels pacients. Subratllarem la importància que té en els nostres dies el valor ètic i jurídic de la confidencialitat. La confidencialitat fa referència tant al dret del subjecte que no es revelin les informacions confiades a altres persones, com al deure del secret, que compromet a qui o als qui reben la confidència. El respecte mutu i la confiança entre el pacient i el professional sanitari obren la porta a la possibilitat de revelar secrets amb la garantia que aquests no es divulgaran. El vel del secret tutela el respecte mutu i obre el camí a la confiança, via d'accés a allò més íntim de l'altre. És important adonar-se de la relació intrínseca que hi ha entre la intimitat, el secret mèdic i la confiança. Avui, la confidencialitat està amenaçada; de la seva preservació i enfortiment depèn la pervivència de la medicina com a professió respectable al servei dels pacients i de la societat en general.²

2. Aspectes generals

³ Enrique de Álava (Salamanca); Pedro L. Fernández (Barcelona); Manuel M. Morente (Madrid), amb la col·laboració de Mar Abad (Salamanca); Aurora Astudillo (Asturias) i Jesús Javier Sola (Navarra). Document de consens sobre la “red temática de investigación cooperativa en centros de cáncer” (RTICC). Maig de 2003.

2.1. Qui té necessitat de les mostres?

La utilització de teixits humans i mostres diagnòstiques ha estat essencial en recerca biomèdica, en formació d'especialistes i en control de qualitat de procediments diagnòstics i equipaments. L'estudi d'aquestes mostres ha permès millorar el coneixement de les causes, complicacions i tractaments de diverses malalties.

És un fet que els investigadors que treballen amb biologia molecular, genètica, immunologia, en els àmbits de la recerca, bàsica o clínica (amb finalitats diagnòstiques o terapèutiques) necessiten mostres biològiques i és un fet que també en disposen. Això suposa l'obtenció d'aquestes, el seu estudi, registrar les dades obtingudes, organitzar arxius i tot un muntatge tècnic d'identificació i emmagatzematge que inclou la seva conservació, el control de qualitat i una sèrie de condicions tècniques a càrrec de professionals degudament qualificats. Això és vàlid tant per als centres públics com per als privats, tant per a la recerca biomèdica en institucions acadèmiques com per a la indústria.

Cada vegada són més freqüents els estudis de farmacogenètica i farmacogenòmica en el context d'assajos clínics per tal de classificar les poblacions de pacients en funció de l'efecte dels fàrmacs. En aquest context s'ha de procurar que no es pugui perjudicar el pacient en l'intercanvi de dades i material entre els centres clínics, els laboratoris farmacèutics, les empreses de biotecnologia i els centres d'estudis epidemiològics, especialment quan es fa referència a dades o malalties genètiques.

Iniciatives privades, sorgides com a conseqüència de repetides i públiques manifestacions en conferències i congressos, han elaborat un *projecte a escala estatal de requisits científics i tècnics per a un correcte tractament de mostres de teixits tumorals*. Serveixi d'exemple l'estudi presentat en forma de document de consens, de maig de 2003, en relació amb la “red temática de investigación cooperativa de centros de cáncer” (RTICC).³

2.2. On es troben els dipòsits i bancs de teixits?

Les mostres es conserven de diferents maneres en dipòsits i bancs de teixits. Els llocs on es conserven són: hospitals universitaris i d'altres, públics i privats; clíniques, laboratoris d'investigació o d'anatomia patològica; serveis forenses, bancs de sang, laboratoris comercials, companyies farmacèutiques o de biotecnologia. Aquests poden tenir una triple activitat:

- a) Recol·lectors de mostres.
- b) Centre d'emmagatzematge i de gestió de dades.
- c) Responsabilització en la transferència a receptors.

Amb la finalitat de conèixer més detalladament els llocs on es troben les mostres i les característiques principals s'ha fet una enquesta pilot a cinc centres hospitalaris de Catalunya. Els resultats més rellevants es resumeixen en l'annex III.

2.3. Classificació dels tipus de mostres i dades genètiques en investigació clínica (Agència Europea d'Avaluació de Medicaments, EMEA)

2.3.1. *Mostres i dades identificades*

Són aquelles en què s'utilitzen elements habituals d'identificació de caràcter personal com, per exemple, el nom i els cognoms, el número d'història clínica o el número de la Seguretat Social. Des del punt de vista de la confidencialitat, s'han de tractar com qualsevol altra mostra o dada obtinguda en la pràctica clínica diària, ja que permeten en tot moment establir un vincle inequívoc entre una mostra (i les seves dades associades) i una persona concreta.

2.3.2. *Mostres i dades codificades*

Són aquelles marcades amb un número d'identificació específic de l'estudi, diferent dels identificadors habituals. Se'n distingeixen dues categories:

- Codificats simples: són aquells en què s'utilitza un codi específic únic. La clau de connexió entre el codi i la identitat del subjecte donant és en mans de l'investigador clínic, que és qui s'encarrega de protegir-lo i preservar-ne el secret.
- Codificats dobles: hi ha un sistema de protecció de la privadesa, addicional al previ, consistent en un segon codi d'identificació específic de l'estudi. Així, a les mostres i dades inicialment codificades per l'investigador es dona un codi d'identificació addicional i la seva custòdia s'assigna a un tercer (per exemple, l'entitat promotora de l'estudi, una agència independent), diferent de l'investigador de l'estudi, que utilitza sistemes d'emmagatzematge informàtics segurs i amb protocols de maneig i accés ben definits i molt restrictius. D'aquesta forma, la identitat del subjecte donant de la mostra només podria vincular-se amb les dades obtingudes si es revelessin els codis assignats, la qual cosa només podria ocórrer si les dues instàncies encarregades de custodiar els codis (l'investigador clínic i la institució intermediària) es possessin d'acord.

2.3.3. Mostres i dades anonimitzades

S'utilitza el mateix sistema que per als "codificats dobles", però en aquest cas es destrueix el vincle entre el primer codi d'identificació i el segon, de tal manera que ningú té la possibilitat de relacionar una mostra així codificada amb un pacient concret. Un cop realitzada aquesta operació, les dades i les mostres genèriques perden per complet el seu caràcter personal en ser impossible vincular-les a una persona física concreta.

2.3.4. Mostres i dades anònimes

Són aquelles que no tenen cap tipus de codi identificatiu personal, ni es disposa de dades sobre quins són els subjectes donants. Aquestes mostres i dades poden tenir associat algun tipus de dades d'índole poblacional general (p.e., que procedeixin d'un pacient amb una malaltia concreta), però cap altre tipus d'informació clínica individual que possibiliti la identificació del donant.

2.4. Característiques rellevants de les mostres existents

Algunes són molt antigues, pot fer entre cinc i deu anys que es guarden en un dipòsit; altres són molt recents, d'avui mateix.

En conjunt, podem distingir diferents tipus de mostres biològiques:

- a) Mostres recollides de manera prospectiva per a estudis de recerca, amb coneixement i consentiment del donant que o bé va donar el consentiment informat (CI) per a una investigació específica o bé va donar un consentiment per a recerca de manera genèrica.
- b) Mostres obtingudes per estudi diagnòstic d'una malaltia genètica en què generalment s'ha demanat i obtingut consentiment per fer servir per a recerca l'excedent de mostres després de finalitzar els estudis diagnòstics.
- c) Mostres obtingudes per estudis diagnòstics de lesions o malalties, procedents de biòpsies i d'autòpsies. En aquests casos s'ha obtingut el CI per fer-les per al procediment quirúrgic però no per a la recerca. Aquest material forma part de la història clínica del pacient i està sotmès a les mateixes normes de confidencialitat. Els serveis d'anatomia patològica tenen l'obligació de conservar en custòdia el material necessari per a posteriors revisions o proves addicionals en benefici del malalt. Un cop cobertes aquestes necessitats el material no necessari es pot considerar material excedent. Aquest material excedent tradicionalment s'ha fet servir per a docència i recerca, i també com a control.

Avui les possibilitats diagnòstiques que tenim gràcies a la biologia molecular i a les tecnologies d'anàlisi de l'ADN fan possible obtenir informació que pot afectar el donant i els seus familiars. Això obliga a provisions específiques en l'obtenció, identificació i accés a les mostres obtingudes *ante mortem* i *post mortem* del donant.

Un aspecte que no podem oblidar és el del volum de mostres que es van acumulant, la gestió d'aquest material i el seu impacte econòmic. Només per fer-nos una idea, en un inventari de les mostres que es poden acumular, llegim que als Estats Units donen una xifra estimada, pel cap baix, de 282 milions de mostres, a les quals se sumen 20 milions més cada any. Els instituts nacionals de salut (NIH) varen gastar 53 milions de dòlars l'any 1996 per mantenir dipòsits en bancs de teixits externs, fora dels mateixos instituts.

3. *Premisses ètiques fonamentals*

⁴ Llei 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient, i la documentació clínica (DOGC núm. 330, d'11 de gener de 2001).

Sempre que es pensi guardar material humà (cèl·lules, teixits, òrgans) ha d'haver-hi una raó de tipus sanitari (diagnòstic, tractament, recerca) de prou pes que ho justifiqui.

L'interès de la persona donant ha de prevaler enfront dels interessos de la ciència i de la comunitat, si no es demostra el contrari en algun cas o hi ha circumstàncies concretes excepcionals.

La intimitat del pacient ha de ser protegida de manera eficaç i el secret professional és un deure per als professionals de la salut i un deure exigible pels pacients i usuaris del sistema de salut.

El respecte que mereix la persona que ha donat un teixit o mostra biològica exigeix que se li doni l'ús per al qual es va donar i no un altre. Al mateix temps és exigible que es mantingui en condicions adequades per a la finalitat pretesa de diagnòstic, tractament o recerca.

És imprescindible el consentiment de la persona a la qual s'extreu una mostra o teixit, llevat dels casos previstos per la llei.⁴ A les condicions generals que s'han d'explicitar val la pena tenir-hi en compte que la informació ha d'incloure si es pensa emmagatzemar el teixit o mostra i la possibilitat que el donant s'hi negui.

La informació ha de ser específica sobre la recerca proposada, tot i que es poden proposar altres possibles recerques.

4. Aspectes eticolegals

⁵ *Human Tissue Act. 21 d'octubre de 2002. Dep. HHW, USA.*

Respecte per les persones.⁵

És el principi ètic fonamental que s'ha d'observar en la utilització de mostres de teixits humans per a la investigació. Aquest respecte es manifesta en els punts següents:

- Explicació completa al donant del propòsit de la recollida de mostres i del projecte de recerca.
- Consentiment del donant per a l'ús de la mostra o mostres per a l'experiment o experiments projectats.
- Consentiment del donant per a l'emmagatzematge i utilització de la mostra o mostres per a altres investigacions.
- S'ha d'assegurar als donants que tot ús secundari de les mostres de teixits donades necessitarà l'aprovació d'un comitè d'ètica.
- S'han de donar garanties que les mostres es dissociaran de manera que no sigui possible la identificació del donant sense el seu consentiment exprés.
- Criteris i tècnica d'eliminació professional de les mostres un cop finalitzada la investigació.
- Facilitar l'emmagatzematge de les mostres de teixits, amb garanties de seguretat.
- Seguretat que les mostres romandran confidencials, preservant la intimitat del donant, amb mesures apropiades en la classificació, emmagatzematge i transferències de dades.
- Responsabilització en la cura i utilització de les mostres.
- Durada previsible de l'emmagatzematge.

En cas que sigui necessari consultar la història clínica, no es podrà fer sense el consentiment exprés del donant de la mostra o mostres.

5. *El consentiment informat (CI) en la donació de teixits*

⁶ *Vegeu la Guia de recomanacions sobre el consentiment informat del Comitè de Bioètica de Catalunya. Edició 2003.*

⁷ *Consensus Statement of Recommended Policies for Uses of Human Tissue in Research Education and Quality Control. Royal College of Pathologists, 1999.*

5.1. Consideracions generals⁶

Qualsevol investigació amb éssers humans requereix tenir en compte dos requisits per garantir la protecció dels individus que participen en l'estudi. D'una banda, l'obtenció del consentiment informat i, de l'altra, la supervisió d'un comitè d'ètica que vetlli pel respecte als principis de la investigació biomèdica.

Pel que fa a les premisses bàsiques que defineixen el consentiment informat, s'ha de tenir en compte l'adequada i correcta informació prèvia i el caràcter voluntari i lliure de la decisió posterior. La doctrina del CI, tal com està actualment formulada, deriva de les nocions de CI per a intervencions terapèutiques o de recerca realitzades sobre el mateix subjecte. El pacient n'ha de conèixer els beneficis i riscos potencials abans d'accedir a qualsevol procediment diagnòstic o terapèutic. En el cas de mostres de teixits que poden servir o no, immediatament o al cap d'un temps, per a objectius de recerca, els interessos del pacient són diferents.

Aquests interessos, en el cas d'una recerca bàsica o clínica, no són generalment específics de l'individu. Una hipòtesi de treball no estableix uns resultats que es puguin aplicar a un pacient individual. Aquests resultats no poden fer mal a un pacient determinat, ni tampoc bé. S'ha de tenir present, doncs, que la informació obtinguda en el curs d'un treball de recerca, genètica o no, no és una informació adequada, si no es demostra el contrari, per utilitzar-la com a informació genètica per al pacient, ni per a assessorament genètic.⁷ Per tant, no seria raonable fer una descripció detallada de cada protocol de recerca immediata o possible per a cada pacient.

És recomanable demanar un consentiment general per poder utilitzar l'excedent de teixit per a recerca i educació, o fer constar la negativa a donar el CI si es dona el cas.

En el context dels assaigs clínics s'ha de tenir en compte la transposició de la normativa 2001/20/CE recollida en el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer (BOE del 7 de febrer), que regula els assaigs clínics amb medicaments. És aconsellable fer especial atenció a l'article 23 i al capítol VIII, relatiu a procediments especials vinculats a medicaments amb teràpia gènica i a les bones pràctiques clíniques.

En estudis epidemiològics el CI té especials dificultats com també diferents punts de vista sobre el que seria més correcte fer. Atès que aquests estudis abasten mostres molt grans i estan orientats a la salut pública, s'han de donar a conèixer a la població involucrada i demanar el consentiment explícit, o bé acceptar un consentiment implícit si els ciutadans hi estan d'acord.

⁸ *Vegeu models a l'annex I.*

En el cas de material d'autòpsia ens trobem que, encara que la persona hagi mort, els estudis poden proporcionar informació sobre parents vius i aquest és l'argument per haver de demanar permís a aquests parents vius.

Quan la situació que es planteja és la utilització de mostres obtingudes amb anterioritat i no es disposa del consentiment del pacient, es recomana el recurs al comitè d'ètica, que haurà de valorar els inconvenients i beneficis individuals i confrontar-los a les pèrdues i beneficis que la investigació podria representar per a la societat. Cal recordar que la sol·licitud del CI, quan fos possible obtenir-lo, podria ocasionar problemes als participants, com ara el fet de revisar la seva participació en estudis anteriors o de reviure situacions viscudes que no es volen recordar. També s'incrementarien notablement els costos i els biaixos com a conseqüència de la pèrdua de moltes persones de les quals no s'obtidria el CI. De la mateixa manera hauria de valorar-se la repercussió que tindria la pèrdua completa de la informació que podria obtenir-se de l'estudi o dels possibles beneficis si la investigació no es pogués realitzar. Podem pensar en els individus concrets quan les investigacions s'orientessin al benefici de la persona en qüestió o de la seva família, i també en la societat en general quan es tractés d'investigacions genètiques.

La major representativitat social que tenen els comitès d'ètica ajudarà a prendre les decisions en casos com aquests on no existeix un marc normatiu clar.

5.2. Consideracions més específiques

5.2.1. Requisits del consentiment informat⁸

- Ha de ser lliure i voluntari.
- Explicació completa al donant del propòsit de la recollida de mostres i del projecte de recerca.
- Consentiment del donant per a l'ús de la mostra o mostres per a l'experiment o experiments projectats.
- Consentiment del donant per a l'emmagatzematge i utilització de la mostra o mostres per a altres investigacions.
- S'ha d'assegurar als donants que tot ús secundari de les mostres de teixits donades necessitarà l'aprovació d'un comitè d'ètica.

En el cas de teixits que es conserven després d'investigacions clíniques i estan emmagatzemats o guardats en arxius o bancs que no són necessaris per a cap propòsit clínic però que si s'utilitzen poden causar dany, benefici o injustícia al donant, s'haurà de buscar el consentiment d'aquest, si és factible.

5.2.2. Alguns elements bàsics que ha d'incloure el CI i el full d'informació

- Especificació de si la mostra pot servir per a alguna altra recerca posterior.
- Explicació del significat dels avantatges que poden suposar les recerques secundàries, per a ell i per a altres pacients.
- Dret a rebre informació si ho desitja.
- Garantia que les decisions que es puguin prendre amb la mostra al final dels processos a què està sotmesa estarà basada en la confidencialitat i avalada pel comitè ètic del centre.
- Temps d'emmagatzematge previst o destí final de la mostra en cas que el pacient es negui a aquest emmagatzematge.

És convenient que els documents de CI que s'utilitzen per a intervencions quirúrgiques incloguin un apartat on es prevegi que el pacient pugui donar l'aprovació perquè el teixit sobrer de l'utilitzat per al diagnòstic histopatològic correcte pugui fer-se servir per a recerca o docència.

5.2.3. Quan és exigible el CI

Ho és en:

- Mostres obtingudes amb finalitat de recerca.
- Mostres obtingudes per a anàlisi d'una malaltia genètica.

En el cas de biòpsies i autòpsies es necessita el CI per fer-les. Els serveis d'anatomia patològica tenen l'obligació de conservar el material per a posteriors revisions o proves addicionals en benefici del malalt. Per tant, no es necessita un CI específic d'emmagatzematge: és imperatiu fer-ho així. Per a una utilització posterior és convenient que els documents de CI que s'utilitzen per a intervencions quirúrgiques incloguin un apartat on es prevegi l'aprovació del pacient perquè el teixit sobrer de l'utilitzat per al diagnòstic histopatològic correcte pugui fer-se servir per a recerca o docència.

5.2.4. Quan no és exigible el CI

Un comitè d'ètica pot considerar no exigible el consentiment, tenint en compte:

- La naturalesa d'un consentiment atorgat.
- Les raons per demanar que es prescindeixi del consentiment, incloent-hi la dificultat o impossibilitat d'aconseguir-lo o pel fet de resultar indiscret.
- Les mesures adoptades per protegir la intimitat, incloent-hi la possibilitat d'anonimitzar les mostres o desidentificar-les.

- L'abast de la investigació amb relació al perill de faltar a la intimitat o benestar del donant o dipositant.
- Si la investigació que es proposa és continuació o està molt lligada a un projecte de recerca ja aprovat.
- La possibilitat d'explotació comercial de les mostres o derivats i previsions estatutàries d'aquests casos.

5.2.5. El CI en el cas de col·leccions prospectives

- S'ha de demanar el consentiment al donant especificant l'objectiu i el possible futur de les mostres, concretament:
 1. el consentiment per a la recerca concreta;
 2. autorització per utilitzar-les per a altres recerques;
 3. tant en un cas com en l'altre, autorització perquè hi puguin accedir altres, tot conservant-ne la confidencialitat.
- Consentiment general com en el cas d'excedents de teixits.

5.2.6. El CI en el cas de col·leccions que ja existeixen

- Utilització de les mostres *ad libitum* si hi havia consentiment per emmagatzemar-les. En els estudis de recerca, les mostres residuals es poden alliberar d'identificadors directes i ser convertides en anònimes.
- Demanar consentiment al possible donant, si és factible.
- Quan no és possible, es recomana la consulta al comitè d'ètica, que haurà de valorar els inconvenients i beneficis individuals i confrontar-los amb les pèrdues i els beneficis que poden derivar-se de la investigació per a la societat.
- És convenient que els documents de CI que s'utilitzen per a intervencions quirúrgiques incloguin un apartat on es prevegi l'aprovació del pacient perquè el teixit sobrer de l'utilitzat per al diagnòstic histopatològic correcte pugui fer-se servir per a recerca o docència.

6. *La qualitat de l'obtenció i la conservació de les mostres*

- Els criteris per seleccionar les mostres per emmagatzemar hauran d'estar escrits en protocols que hauran d'haver passat prèviament per un comitè d'ètica.
- És responsabilitat del professional a càrrec de la col·lecció garantir que l'obtenció i conservació de les mostres es faci en les condicions de màxima qualitat, segons els estàndards de cada moment i tenint en compte els objectius generals de l'estudi.
- La identificació correcta de la mostra ha de ser una preocupació fonamental.
- S'hauria de promoure la creació de protocols comuns d'obtenció i conservació de teixits.
- La responsabilitat de la correcta obtenció i conservació ha de ser del responsable de l'arxiu o banc acreditat, que necessitarà comptar amb l'autorització del centre.
- El responsable del banc haurà de proveir que els excedents de teixits de l'activitat assistencial es conservin de manera adient de tal manera que puguin ser eventualment utilitzats pels investigadors amb garantia prèvia de confidencialitat.

7. *L'emmagatzematge (bancs i arxius)*

- Els bancs de teixits o ADN són el resultat d'una acció específica destinada a emmagatzemar material biològic amb finalitats diagnòstiques i/o de recerca concretes i clares.
- Els bancs de teixits o mostres han de complir la normativa específica, si és que n'hi ha, i acreditar-se davant l'Administració si la norma ho exigeix. Quan no es disposa d'aquesta norma específica s'han d'acreditar davant la direcció del centre que en sigui la titular i responsable. A l'annex II s'adjunta un model d'enquesta de banc de mostres biològiques que pot ser d'utilitat per donar a conèixer les col·leccions que encara no han estat declarades.
- Aquests bancs o arxius han de tenir, idealment, un espai físic concret (habitació, congelador, contenidor, etc.) d'ús selectiu per a l'emmagatzematge —si és possible— amb mesures de seguretat adequades (panys amb clau).
- Aquest accés ha de ser restringit a les persones autoritzades. Aquestes persones han de signar un protocol d'ús que garanteixi aquesta restricció en l'accés.
- En el cas d'estudis específics, les mostres no haurien d'estar emmagatzemades si no hi ha un registre de consentiment informat amb els formularis emplenats per als casos inclosos.
- L'emmagatzematge per a estudis no té sentit sense informació addicional. Aquesta informació haurà de guardar-se en una base de dades registrada que compleixi les mesures d'accés necessàries per garantir-ne la seguretat. Aquestes bases de dades han de tenir còpies de seguretat.
- En el context dels assaigs clínics, la informació es recull en el “Quadern de Recollida de Dades” i les mostres s'han de guardar en un banc de mostres protegit adequadament. Usualment s'utilitza una doble o triple codificació: una per a les mostres, una altra per als quaderns i una altra per a les dades personals vinculada a les anteriors que només coneix l'investigador principal. Destruïnt el vincle amb les dades personals es poden anonimitzar les dades i les mostres. El pacient ha d'estar informat de la metodologia emprada i acceptar-la.
- Totes les mostres han de ser codificades —recomanem el criteri de doble codificació— per tal de garantir que no sigui possible la identificació del donant sense el seu consentiment exprés.
- En cas de mostres recollides i emmagatzemades per a altres objectius, es recomana codificar de manera doble abans que anonimitzar, tot i que aquesta última pot ser una bona opció.

- Un cop finalitzada la investigació s'han d'especificar els criteris i la tècnica d'eliminació professional de les mostres, així com la durada previsible de l'emmagatzematge.
- El responsable del banc o l'arxiu ha de ser qui s'encarregui de vetllar pel compliment de totes les normes.
- El banc ha de disposar d'un pla de qualitat i del seu corresponent programa per garantir la idoneïtat dels diferents procediments que es realitzin.

8. *Condicions d'ús de les mostres i de les dades*

- Les mostres s'han d'utilitzar sempre seguint els criteris que van condicionar-ne l'emmagatzematge.
- El protocol de funcionament l'ha d'establir, preferentment, un comitè d'experts del centre i ha de ser acceptat pel comitè d'ètica del centre.
- En cas d'ús de mostres diferents de les inicials, s'ha de sol·licitar l'autorització al centre.
- El responsable del banc o arxiu ha de ser qui s'encarregui de vetllar pel compliment de totes les normes.

9. *Condicions de la transferència amb finalitats acadèmiques o a indústries de la biotecnologia*

La complexitat i els problemes que suposen la cessió de mostres i teixits sobrers a la indústria de la biotecnologia amb finalitats de recerca o per obtenir productes terapèutics fan que sigui necessari un tractament a part que no és l'objecte d'aquest document.

A més de la Directiva 2004/23/CE del Parlament europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, relativa a l'establiment de normes de qualitat i seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans, cal recordar el següent:

El teixit humà no es pot vendre, però se'n pot fer donació. Els patòlegs, en el curs de la seva feina, modifiquen substancialment els teixits i els converteixen en durables. Es pot considerar que l'entitat que ha transformat així el material pot disposar de l'excedent, tenint en compte que els patòlegs i els genetistes mantenen aquest material amb una doble finalitat: en benefici del mateix malalt, però també en benefici de la societat en general. Si amb caràcter previ a l'extracció de la mostra se sap que el destí, un cop processada i anonimitzada, serà donar-la a la indústria per a finalitats de recerca, s'ha d'informar necessàriament el pacient perquè atorgui el consentiment.

10. Qüestions específiques dels bancs d'ADN

10.1. Peticions d'emmagatzematge d'ADN (*DNA banking*)

Un laboratori de diagnòstic o un banc d'ADN només pot acceptar mostres que provinquin de professionals de la salut i no d'individus o famílies sense la mediació dels professionals de la salut. Sempre serà necessari fer-ne una avaluació genètica.

10.2. Dipositants i dipositaris

Els dipositants han de conèixer:

1. els serveis que el banc els pot oferir;
2. la duració de l'emmagatzematge;
3. la disposició de l'ADN a la fi del contracte o després de la mort del dipositant;
4. les condicions per utilitzar l'ADN per a propòsits no demanats pel dipositant;
5. els riscos associats a l'emmagatzematge, com ara pèrdues de les mostres, i
6. l'acord per mantenir el contacte entre les dues parts, el dipositant i el banc.

10.3. Mesures de seguretat dels bancs d'ADN

- La informació i les mostres han de ser codificades.
- S'han d'arbitrar els procediments per controlar-hi l'accés.
- S'han de desenvolupar normatives per a la transferència i conservació de les mostres.

Tot això va encaminat a la protecció de dades personals enfront de la seva destrucció accidental o il·legal, la pèrdua accidental, i també contra l'accés no autoritzat, alteració, comunicació, o qualsevol altra forma de processament. Aquestes mesures tindran el nivell apropiat de seguretat, tenint en compte la tecnologia actual i la naturalesa sensible de les dades mèdiques així com l'avaluació de riscos potencials.

Convindria —com ha fet Àustria— que hi hagués una llei específica per a l'emmagatzematge i utilització de la informació genètica?

10.4. Assegurar la qualitat dels bancs d'ADN

Abans que es recullin les mostres, s'han de tenir dissenyats els mecanismes per assegurar la confidencialitat de la informació genètica i la conservació a llarg termini del material genètic. Una normativa estricta s'ha d'aplicar per a aquestes mostres en tots els aspectes, incloent-hi els sistemes d'emmagatzematge, codificació i registre, a més de:

- Coordinació per part d'investigadors experimentats.
- Personal qualificat per fer l'anàlisi.
- Emmagatzematge que utilitzi els sistemes moderns.
- Avaluació de la validesa dels resultats obtinguts.

10.5. Consideracions sobre el marc jurídic dels bancs d'ADN

Actualment a Espanya hi ha més de 30 laboratoris que realitzen anàlisi d'ADN per als forenses o la investigació policial, i cada un té una base de dades pròpia amb unes regles sobre l'accés i la confidencialitat. L'Institut Toxicològic Nacional calcula que entre tots els laboratoris es guarden més de 50.000 perfils genètics. Aquest Institut realitza anualment inspeccions en els laboratoris per garantir la qualitat de les dades.

A banda dels camps propis de la medicina legal, els bancs d'ADN associats a una base de dades permetran, a mitjà termini, disposar d'estudis i mostres sobre com els factors genètics influeixen en el desenvolupament i l'aparició de determinades malalties amb àmplia incidència en la població. Facilitaran la investigació científica en el camp de la salut humana i el disseny de fàrmacs ajustats al perfil genètic dels diferents grups de població. La informació i les mostres emmagatzemades conduiran, en última instància, al disseny de proves de diagnòstic i teràpies per prevenir moltes malalties que es manifesten en l'edat adulta.

Des d'un punt de vista jurídic, per conèixer el procés d'obtenció de mostres i dades, l'emmagatzematge, la gestió i l'explotació posterior, és necessari analitzar els aspectes següents:

A) El dret del pacient de ser informat

El dret a la informació clínica està íntimament lligat amb el consentiment que el pacient ha de donar davant de determinats actes mèdics. En aquest sentit, és necessari que el pacient autoritzi el metge perquè actuï sobre el seu cos, havent d'estar l'autorització prou informada, ja que el consentiment prestat sense informació o per error esdevé nul d'acord amb el que disposa l'article 1265 del Codi Civil.

Aquest dret a la informació es regula en la Llei catalana 21/2000, sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient, i la documentació clínica, i la seva versió a nivell estatal, la Llei 41/2002, que estableixen que la informació clínica forma part de totes les actuacions assistencials i serà vertadera, es comunicarà al pacient de forma comprensible i adequada a les seves necessitats per ajudar-lo a prendre decisions d'acord amb la seva pròpia i lliure voluntat.

Per acomplir no ja amb la lletra dels preceptes legals que ho exigeixen (article 10.6 de la Llei 14/1986, de 25 d'abril, general de sanitat, i les esmentades lleis 21/2000 i 41/2002), sinó amb el seu esperit i finalitat, cal que el pacient estigui en disposició de conèixer totes aquelles dades que poguessin tenir incidència en l'exercici de la seva lliure elecció d'opcions, amb coneixement de causa, en forma adequada d'acord amb les seves circumstàncies. L'article 10 de la Llei general de sanitat defineix el consentiment informat com "l'acceptació per part d'un malalt, amb capacitat o competència per a implicar-se lliurement en la decisió d'un procediment, diagnòstic o terapèutic, determinat". Però existeix un buit legal amb relació a la seva obtenció per incorporar material biològic humà en un banc d'ADN.

En el dret espanyol es regula el consentiment per a l'extracció de material biològic humà en el Reial decret 411/1996, que exigeix que el donant hagi estat prèviament informat de les conseqüències de la seva decisió i atorgui el consentiment de forma expressa, lliure, conscient i desinteressada. Però estan exclosos de la regulació d'aquesta norma el material biològic d'origen humà no consistent en teixits ni destinat a finalitats terapèutiques i, específicament, el material genètic utilitzat en la realització d'anàlisis i en investigació. De fet, n'estan expressament exclosos:

- a. La mera obtenció de substàncies o teixits humans amb la finalitat exclusiva de realitzar estudis i anàlisis clíniques.
- b. Els productes que incorporin una substància d'origen humà (per exemple, ADN) que a causa del tractament de què ha estat objecte hagi perdut l'organització cel·lular i l'estructura que caracteritza el teixit humà.

És a dir, una vegada extret el material genètic del teixit del subjecte —després de tenir el consentiment— queda fora de regulació del Reial decret l'ús d'aquesta informació genètica i remet la utilització de teixits humans per a la investigació a les Normes sobre els drets fonamentals de la persona i els postulats ètics de la investigació biomèdica. Les Normes sobre els drets fonamentals de la persona i els postulats ètics de la investigació biomèdica recomanen que l'autorització per a la presa de mostres o teixits del pacient pels equips clínics estigui firmada per la persona a qui s'hagi extret la mostra, s'identifiqui la persona que l'hagi pres i el mètode emprat per a la seva recollida. També seria necessari informar el pacient, sempre que fos possible, dels usos als quals pugui destinar-se la mostra extreta de material biològic (comercials, d'investigació o docents).

En qualsevol cas, en no existir una regulació específica en el dret espanyol sobre l'extracció de material genètic de teixits, l'anàlisi, emmagatzematge, gestió i la divulgació posterior o utilització comercial de la informació genètica obtinguda —la qual, després de la investigació corresponent, pot incorporar-se a productes de diagnòstic o terapèutics—, resulten d'aplicació les normes contingudes en les lleis ja esmentades 21/2000 i 41/2002, que estableixen com a principis bàsics:

- Tota actuació en l'àmbit de la salut d'un pacient necessita el *consentiment lliure i voluntari* de l'afectat, una vegada rebuda la deguda informació. Per regla general, el consentiment serà verbal, excepte en els supòsits d'intervenció quirúrgica, procediments de diagnòstic i terapèutics invasors i, en general, aplicació de procediments que suposen riscos o inconvenients de notòria i previsible repercussió negativa sobre la salut del pacient.
- Respecte a la *intimitat* del pacient i al caràcter *confidencial* de les dades referents a la salut.

Per tot l'anterior, en efectuar una presa de mostra de teixit destinada a anàlisi genètica, investigació i altres usos permesos, a més de tenir en compte les circumstàncies personals de la persona —majoria o minoria d'edat o incapacitat— cal:

- Obtenir una *autorització* escrita de la persona sobre la finalitat i ús o usos permesos del material genètic d'acord amb la legislació aplicable.
- Facilitar-li verbalment i documentalment *informació exhaustiva* sobre la finalitat de la mostra, els usos potencials del material biològic, els drets que li assisteixen i les conseqüències i implicacions de la seva decisió.
- Garantir el respecte als *drets fonamentals* de la persona.
- Garantir la *protecció* de les dades de la persona d'acord amb el que estableix la legislació sobre protecció de dades personals.

Resulten, també, d'interès les recomanacions de dret europeu establertes per l'European Society of Human Genetics Public and Professional Policy Committee —*Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research: Informed Consent, Confidentiality Quality Issues, Ownership, Return of Benefits*— i el dret dels Estats Units —recollit principalment a *The Genetic Privacy Act*, Normes *ELSI* i en una sèrie de directrius o recomanacions elaborades per The National Human Genome Research Institute i The American Society of Human Genetics Statement on Informed Consent for Genetic Research: *DNA Banking and DNA Analysis: Points to consider, The Use of Human Subjects in Large-Scale DNA Sequencing*— que estableixen

l'obligatorietat de l'obtenció del consentiment o autorització prèvia i la informació del pacient o donant per a la presa, anàlisi, emmagatzematge i comercialització de mostres, identificades o identificables, del seu ADN.

B) El dret a la intimitat

El dret a la intimitat i confidencialitat de les dades està previst també a les esmentades lleis 21/2000 i 41/2002, que estableixen que l'accés a la història clínica amb finalitats judicials, epidemiològiques, de salut pública, d'investigació o de docència, es regeix per la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal i per la Llei 14/1986, general de sanitat, i altres normes d'aplicació en cada cas.

A la LOPD es protegeixen les dades de caràcter personal, és a dir, *qualsevol informació que concerneix persones físiques identificades o identificables*. En aquest sentit, la Directiva 95/46/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 24 d'octubre, relativa a la protecció de les persones físiques respecte al tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades defineix "identificable" com: *tota persona la identitat de la qual pugui determinar-se, directament o indirectament, en particular mitjançant un número d'identificació o un o diversos elements específics, característics de la seva identitat física, fisiològica, psíquica, econòmica, cultural o social*. Les dades personals han d'estar registrades en un suport físic, informatitzat o no.

No resulta d'aplicació la legislació sobre protecció de dades de caràcter personal quan:

- No pugui determinar-se, directament o indirectament, la identitat de la persona a la qual corresponen les dades perquè s'hagin obtingut de forma anònima o perquè s'hagi produït la dissociació de les dades de la persona a qui corresponguin.
- Les dades serveixin per a finalitats exclusivament estadístiques i estiguin emparades per la legislació estatal o autonòmica sobre la funció estadística pública.

Classificació de tipus de mostres i dades genètiques segons l'Agència Europea d'Avaluació del Medicament, la Drug Information Association (DIA) i la Llei de protecció de dades de caràcter personal (LOPD)

EMEA	PhGx Working Group DIA	LOPD	Vincle entre identitat del donant i dades genètiques	Accessibilitat de dades identificables per monitoratge	Accions possibles si el subjecte donant retira el consentiment per a l'estudi	Accés del pacient als resultats	Protecció de la privacitat del subjecte
Identificades	Identificables	Dades personals	Sí, directe	Sí	Les mostres poden ser eliminades i es pot impedir qualsevol altra determinació	Possible	Similar a la que té qualsevol altra dada de salut continguda a la història clínica personal
Codificades simples Dobles	Codificades Desidentificades		Sí, indirectament a través dels codis	Sí, seguint procediments establerts de l'estudi	Les mostres poden ser eliminades i es pot impedir qualsevol altra determinació	Possible	L'habitual en investigació clínica. Acompleix l'establert en ICH La descodificació doble ofereix major protecció que la simple
Dissociades (anonimitzades)	Dissociades (anonimitzades)	Dades no personals	No, s'ha eliminat el codi d'unió entre la identitat i les dades	No	Les mostres i les dades no són identificables. Les mostres no es poden eliminar un cop s'ha trencat el vincle	No és possible	Les dades genètiques no poden ser vinculades al pacient
Anònimes	Anònimes		No, mai no ha existit	No	Cap	No és possible	Completa

Font: Julio Rodríguez-Vilanova i col. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). Medicina Clínica. Barcelona 2003. 120(3); 101-7.

Quan les mostres i dades dels bancs d'ADN s'enquadren en la categoria de "codificades/anònimes" perquè es reben dissociades mitjançant un codi que no permet l'accés al desxiframent, per a la identificació dels pacients —no hi ha una identificació directa entre les dades i mostres obtingudes pel banc i el pacient—, no resulta d'aplicació la LOPD al banc d'ADN i, en conseqüència:

- El pacient no té dret a fer que es retirin les seves mostres, per la impossibilitat de la seva identificació, ni tampoc a possibles drets sobre l'explotació del banc.
- El dret a la intimitat del pacient i a la protecció de les seves dades personals assoleix el seu grau màxim de protecció davant de la inexistència de qualsevol vincle que permeti determinar, directament o indirectament, els excedents i les dades amb el pacient.

Cal també tenir present la Recomanació núm R (97) 5, de 13 de febrer de 1997, del Comitè de Ministres del Consell d'Europa, sobre protecció de dades mèdiques, que estableix que "un individu no es considerarà 'identificable' si la identificació requereix una quantitat de temps i de mitjans no raonables. En els casos en els quals l'individu no sigui identificable, les dades són denominades anònimes".

Del conjunt de lleis i recomanacions podem concloure que entre el full d'informació i el de consentiment informat s'han de reflectir els aspectes següents:

- Caràcter voluntari del consentiment per analitzar l'ADN i incorporar la mostra a un banc d'ADN.
- Finalitats perseguides amb la presa de mostres i l'emmagatzematge en un banc d'ADN.
- Metodologia emprada en la presa de mostres i desenvolupament de l'anàlisi.
- Informació sobre els usos de la mostra i les dades obtingudes, i garantia de compliment de les finalitats per a les quals es dona el consentiment.
- Informació que s'espera, raonablement, obtenir de l'anàlisi de l'ADN. Beneficis esperats per a ell o per a la societat.
- Incomoditats i riscos derivats de la presa de mostres i el seu desenvolupament.
- Persones que tindran accés a les dades i la forma en què es mantindrà la confidencialitat. Protecció de les dades i mostres per les esmentades normes.
- Protecció de les dades personals mitjançant un procediment de dissociació consistent en la doble codificació de les mostres i dades associades.
- Investigador responsable de la presa de la mostra, d'informar el subjecte i contestar-li els dubtes i preguntes, i de la manera de posar-se en contacte amb ell.
- Possibilitat d'inspeccionar la informació derivada de les anàlisis.

- Dret a demanar que la mostra sigui eliminada.
- Implicacions per als familiars de les dades obtingudes.
- Identificació de les instal·lacions on s'emmagatzemarà la mostra.
- Descripció de tots els usos que es donaran a la mostra, inclosos els comercials o d'investigació.
- Inexistència de drets econòmics per al pacient.
- Titularitat de la propietat intel·lectual.

Finalment, cal assenyalar que tant les normes americanes com les recomanacions europees —entre les quals s'ha d'incloure *The future directions of human genome research in Europe*, de la Human Genome Organization (HUGO)— assenyalen que amb independència de la titularitat dels bancs i de si reben o no les mostres dissociades, aquests han de ser sotmesos a avaluació externa sobre les seves actuacions per part de comitès d'ètica i que l'autorització i inspecció de la seva activitat l'hauria de realitzar un organisme públic fent èmfasi en les mesures de seguretat, el manteniment de la confidencialitat, l'existència d'autoritzacions dels donants mitjançant el consentiment informat sobre l'emmagatzematge de les mostres, i el compliment dels principis ètics, legals i socials a la utilització de les mostres i ADN.

L'HUGO també recomana que únicament es permeti l'explotació comercial o amb finalitats d'investigació de les mostres i dades sobre les quals hi hagi constància d'autorització expressa del donant de la seva utilització per a aquestes finalitats.

11. *Recomanacions*

- Urgir l'inventari de bancs de teixits humans que hi ha a Catalunya, amb independència de la seva titularia jurídica i de la seva finalitat.
- Estudiar la possibilitat de regular mitjançant una normativa legal la protecció rigorosa de les dades genètiques individuals i l'accés als resultats d'anàlisis genètiques, que desplegui les directives europees que hi ha actualment.
- Recomana a tots els professionals i institucions que treballen amb mostres biològiques que no tenen una finalitat terapèutica que consultin els comitès d'ètica assistencial, els comitès ètics d'investigació clínica, o bé el Comitè de Bioètica de Catalunya, davant de situacions concretes, tenint en compte la impossibilitat que la legislació pugui arribar mai a preveure tota la casuística derivada dels avenços científics i tecnològics.
- Promoure fòrums de debat interdisciplinari i interinstitucional que plantegin i gestionin propostes ètiques, pautes d'actuació i protocols davant de problemes concrets.
- Promoure la formació i el reconeixement específic dels professionals que han d'estar a càrrec dels bancs o dipòsits de mostres biològiques, definint quines són les responsabilitats d'aquests professionals i els drets i les obligacions que tenen en la custòdia i cessió de mostres i dades.
- Promoure l'elaboració per part de les institucions de normes de procediments, protocols o recomanacions per a la gestió dels bancs o dipòsits de mostres biològiques, que haurien d'incloure aspectes tècnics —que garanteixin la viabilitat de les mostres— jurídics, ètics i de gestió de dades. Aquestes recomanacions, guies o protocols han de preveure l'avaluació del seu compliment així com la seva revisió periòdica.
- Per tal de valorar i conèixer el destí i l'ús que es dona a les mostres biològiques d'aquests bancs seria convenient instaurar mecanismes d'avaluació externa.
- En els casos en què es promogui la investigació a partir de cèl·lules o teixits d'origen humà (embrionari, fetal o adult), aquesta s'hauria de realitzar d'acord amb els criteris de no-comercialització i no-patentabilitat de què gaudeixen la resta de teixits i òrgans humans que s'utilitzen per a la investigació i per als trasplantaments. D'aquesta manera s'evitarà que es generin interessos comercials entorn de l'ésser humà, els seus òrgans, teixits i cèl·lules, i s'aconseguirà que els beneficis de la investigació restin a l'abast de qualsevol persona o investigador.
- S'haurien de preveure mecanismes de consulta pública quan es plantegi la possibilitat d'utilitzar mostres o dades de poblacions que no han donat el consentiment explícit per realitzar estudis que plantegin dilemes ètics.

- El comitè ètic d'investigació clínica (CEIC), en què recau la valoració de la idoneïtat de la investigació i el seguiment posterior d'aquesta, ha de realitzar una enquesta sobre el banc o bancs de mostres de teixits implicats en la custòdia de les mostres objecte de la investigació i exigir-ne l'acreditació, ja sigui davant de la institució o davant l'Administració sanitària.
- En tots els fulls de consentiment informat ha de quedar clar si la persona donant de la mostra o teixit vol tenir accés al resultat de les proves diagnòstiques que se n'obtinguin i quines altres persones hi poden tenir accés.
- En el cas que una persona que hagi donat el consentiment per entrar en un estudi d'investigació decideixi abandonar-lo, el responsable de l'arxiu i el del banc seran els qui hauran de garantir la custòdia i l'accés a les mostres i a les dades.

Annexos

- En el primer annex es presenten diferents models de consentiment informat amb l'objectiu que serveixin de referència en el moment que els professionals vulguin dissenyar-ne un.
 - El primer és un model en què, amb motiu d'una intervenció, es preveu la possibilitat d'obtenir un teixit i conservar-lo amb diferents probabilitats (modificat a partir d'un model de l'OCATT).
 - En el segon cas, on està més clarament establerta la finalitat de la mostra que s'obtindrà, es presenta un model de full d'informació al pacient juntament amb el model de consentiment.
 - El tercer model presenta l'obtenció del consentiment d'un tutor o responsable legal d'un menor a qui se li realitza una anàlisi metabòlica o genètica (modificat a partir d'un model de l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona).
- El segon annex és un model d'enquesta de bancs de mostres biològiques que pot ser d'utilitat per declarar als CEIC i a la direcció del centre les diferents col·leccions i mostres que no estan acreditades (a partir d'un model elaborat pel CEIC de l'Hospital de Bellvitge).
- Finalment, el tercer annex recull els resultats més rellevants de l'enquesta pilot sobre col·leccions de mostres biològiques realitzada en cinc centres hospitalaris de Catalunya.

Annex I

Consentiment informat per a la cessió i emmagatzematge de les mostres biològiques obtingudes amb finalitat diagnòstica i/o terapèutica i destinades a recerca

Està prevista pròximament una intervenció durant la qual es preveu que s'hagin d'obtenir mostres biològiques de cèl·lules i teixits del vostre organisme per tal de realitzar els estudis de recerca necessaris per conèixer quelcom més sobre la vostra malaltia.

Una vegada coneguts els resultats de les proves realitzades amb el material biològic, se us informarà dels resultats i aquests s'inclouran en la vostra història clínica.

Finalitzat l'estudi, aquestes cèl·lules i teixits, poden ser destruïts o cedits a la institució i emmagatzemats per poder ser utilitzats en recerques ulteriors. En el cas que decidiu cedir el material biològic obtingut per poder realitzar un altre tipus de recerca, **les vostres dades seran codificades a fi de mantenir la confidencialitat en la seva utilització**, tal com preveu la legislació vigent.

Us demanem que signeu aquest full en senyal de consentiment perquè les cèl·lules i teixits siguin:

- 1. Destruïts en finalitzar l'estudi previst
- 2. Cedits a la institució i emmagatzemats per a futures recerques
- 3. Cedits i emmagatzemats per a futures recerques amb possibilitat que hi puguin accedir altres institucions o investigadors

En el cas d'acceptar els punts 2 i 3 de l'apartat anterior i que aquestes recerques proporcionessin dades que us poguessin interessar a vós o a la vostra família:

- Vull ser informat
- No vull ser informat

Manifesto que he rebut i comprès la informació que m'ha estat donada sobre les alternatives existents amb les cèl·lules i teixits obtinguts en la intervenció i, per tant, autoritzo l'opció prèviament senyalada.

Nom i cognoms del/de la pacient/familiar* Sr./Sra. _____
_____, Núm. d'història clínica _____

Signatura del/de la pacient

Signatura del/de la metge/essa que sol·licita el consentiment

Núm. de col·legiat/ada

_____, _____ d _____ de 200 ____

(* Indiqueu el vincle _____)

CODI:

Model de full d'informació al pacient per a estudis genètics

Projecte d'investigació titulat _____
Investigador principal Dr./a. _____ Servei _____
Promotor _____

Us sol·licitem la vostra participació en aquest projecte d'investigació l'objectiu principal del qual és aprofundir en el coneixement de factors genètics que puguin predisposar al desenvolupament de la _____ que repercuteixen en una disminució de la qualitat de vida de les persones afectades. En aquest estudi participen els serveis de _____ l'Hospital i _____. S'estima que hi prenguin part un total de 2.000 pacients entre tots els hospitals.

És possible que de la vostra participació en aquest estudi no s'obtingui un benefici directe. Tanmateix, la identificació de possibles factors genètics relacionats amb la _____ podria beneficiar en un futur altres pacients que la pateixen i contribuir a un millor coneixement i tractament d'aquesta malaltia.

La vostra participació a l'estudi és totalment voluntària, i si decidiu no participar-hi rebreu totes les cures mèdiques que necessiteu i la relació amb l'equip mèdic que us atén no es veurà afectada.

Si decidiu participar-hi, se us realitzarà una història clínica i una exploració física detallada i se us extraurà un tub addicional (15 cc) per obtenir les mostres d'ADN. L'ADN és un element que és present en totes les vostres cèl·lules, perquè l'heu rebut dels vostres pares i porta un codi en forma de "gens" que determina les vostres característiques físiques personals, com el color d'ulls, de pell, etc. Les diferències entre unes persones i unes altres ens poden ajudar a explicar per què algunes desenvolupen unes malalties i altres no.

La presa de mostres de sang pot provocar una sensació de cremor en el punt en què s'introdueix l'agulla a la pell i ocasionar un petit hematoma o una lleu infecció que desapareix en pocs dies. Més rarament pot aparèixer mareig en el moment de l'extracció de sang.

Us demanem el vostre consentiment respecte dels dos punts següents:

1. Perquè en l'ADN de la vostra sang s'estudiïn els gens especificats a l'estudi _____ que poden estar involucrats en la malaltia que patiu.

2. Atès que és probable que en un futur es descobreixin nous gens relacionats amb la _____ us sol·licitem que autoritzeu l'investigador a emmagatzemar la vostra mostra per a l'estudi d'altres gens que es puguin descobrir en el futur. Si accepteu autoritzar aquest emmagatzematge s'eliminaran de la mostra tots els vincles amb la vostra identitat abans de guardar-la i no serà possible arribar a conèixer-la. Aquesta mostra només s'utilitzarà per estudiar gens importants implicats en la _____. No s'hi realitzaran altres estudis.
3. Perquè en l'esmentada mostra descodificada es realitzin altres estudis genètics d'altres patologies diferents.
 - Podeu acceptar que només s'estudiïn a la vostra mostra de sang els gens expressats en el punt 1.
 - Podeu acceptar les propostes dels punts 1 i 2.
 - Podeu acceptar totes les propostes.
 - Podeu decidir no acceptar-ne cap.

Si accepteu només els estudis genètics descrits en el punt 1, la vostra mostra es destruirà després de completar la prova.

Si accepteu que es guardi aquesta mostra per a futurs estudis com es descriu en el punt 2, l'investigador garantirà que guardarà i utilitzarà la mostra fins que ja no quedi més ADN. Una vegada desvinculada, la mostra no podrà ser destruïda però tampoc no es podrà relacionar amb les vostres dades personals.

Heu d'atorgar el vostre consentiment informat per escrit, indicant quina part de l'estudi genètic accepteu, i firmar aquest document abans de l'obtenció de l'ADN.

Si canvieu d'opinió després de donar sang per a l'estudi genètic, podeu demanar que es destrueixi la vostra mostra d'ADN. Tanmateix, si heu acceptat que es guardi la mostra d'ADN (punt 2), heu de demanar que es destrueixi la vostra mostra de sang abans que acabi l'estudi. Quan finalitzi l'estudi es retirarà el vincle que lliga la mostra d'ADN amb la vostra identificació. Una vegada s'hagi destruït aquest vincle, no serà possible trobar la vostra mostra i, per tant, no podrà ser destruïda.

En tractar-se d'un estudi genètic, les dades que s'obtinguin de l'estudi no se us comunicaran, ni tampoc al vostre metge, excepte en el cas que les troballes tinguin una implicació significativa per a la salut dels participants i no existeixi una possibilitat real de millorar

aquesta condició de salut. Els resultats seran analitzats per grups d'investigadors o d'experts. Se us garanteix l'absoluta confidencialitat de les dades genètiques obtingudes de l'estudi.

Tota informació relacionada amb l'estudi és estrictament confidencial. Cada una de les mostres de l'estudi rebrà un número i mai l'equip investigador que porti a terme l'anàlisi genètica no coneixerà la vostra identitat. Si li heu dit al vostre metge que guardi aquest full d'informació i el full del vostre consentiment atorgat amb la vostra firma en un arxiu especial segur, aquests documents no formaran part de la vostra història clínica. La vostra història clínica no conté cap dels vostres resultats genètics. Representants del comitè ètic d'investigació clínica de l'hospital i de les autoritats sanitàries podran tenir accés als vostres registres mèdics a fi de controlar i garantir la correcta realització de l'estudi.

Es podrà informar dels resultats de l'estudi en reunions científiques, congressos mèdics o publicacions científiques; tanmateix, es mantindrà una estricta confidencialitat sobre la identitat dels pacients.

Si necessiteu més informació sobre aquest estudi podeu contactar amb l'investigador responsable, el/la Dr./a. _____ del Departament de _____
_____ Tel. _____

Model de full de consentiment informat per al pacient que intervé en estudis genètics

Títol de l'estudi _____

Promotor de l'estudi _____

Investigador/a responsable de l'estudi: Dr./a. _____

1. (Nom i cognoms) _____
Declaro sota la meua responsabilitat que he llegit el full d'informació sobre l'estudi i accepto participar en aquest estudi genètic.
2. Se m'ha lliurat una còpia del full d'informació al pacient i una còpia d'aquest consentiment informat, datat i firmat. Se m'han explicat les característiques i l'objectiu de l'estudi genètic i els possibles beneficis i riscos que en puc esperar. Se m'ha donat temps i oportunitat per realitzar preguntes. Totes les preguntes han estat respostes satisfactòriament.
3. Sé que es mantindrà en secret la meua identitat i que s'identificarà la meua sang i les meves mostres d'ADN amb un número codificat.
4. Sóc lliure de retirar-me de l'estudi genètic en qualsevol moment per qualsevol motiu sense haver de donar explicació i sense que repercuteixi negativament sobre el meu tractament mèdic futur. Després d'això es procedirà a la destrucció de la mostra codificada. Si s'hagués retirat prèviament el vincle d'identificació de la mostra, aquesta no es podrà relacionar amb mi, de forma que no es podrà destruir.
5. Entenc que l'objectiu de l'estudi genètic és avaluar la població objecte de l'estudi i que els resultats no se'm comuniquin ni a mi ni al meu metge, excepte en el cas que aquests resultats tinguin una implicació significativa per a la salut dels participants i que hi hagi una possibilitat real de millorar aquesta condició de salut.

Punt 1. DONO NO DONO el meu consentiment voluntàriament perquè es pugui realitzar l'estudi genètic referent a la _____ en la meua mostra d'ADN.

Punt 2. DONO NO DONO el meu consentiment voluntàriament perquè es guardi la meua mostra d'ADN, amb desvinculació de la identitat. Això permetrà la realització de noves proves en el futur quan es tinguin més coneixements sobre els gens relacionats amb la _____

Punt 3. DONO NO DONO el meu consentiment voluntàriament perquè a la meua mostra d'ADN desvinculada es puguin realitzar futurs estudis sobre altres malalties.

Consento a participar voluntàriament en l'apartat marcat d'aquest estudi genètic.

Data _____ *Signatura del/de la pacient*

Constato que he explicat les característiques i l'objectiu de l'estudi genètic i els seus dos apartats, i els riscos i beneficis potencials al subjecte de la investigació, el nom del qual apareix escrit a l'inici d'aquest mateix full de consentiment. El subjecte consent a participar per mitjà de la seva firma.

Data _____

Signatura de l'investigador o de la persona que proporciona la informació i el consentiment

Poseu en lletra impresa el nom de l'investigador o la persona designada per proporcionar la informació.

Model de consentiment informat per a proves metabòliques i/o genètiques

Cognoms _____

Nom _____

Núm. HC _____

Data de naixement _____

Metge que informa _____ Servei _____

Persona a qui s'informa (DNI) _____

Relació amb el pacient _____

Testimoni de la informació (DNI) _____

M'han informat que el pacient pot estar afectat o ser portador d'un trastorn genètic/metabòlic hereditari i que el diagnòstic es basa en els resultats de proves de laboratori, les quals es realitzen a partir de mostres biològiques del pacient i d'altres familiars quan sigui necessari. Per això:

Dono el consentiment per la realització de la prova _____ al pacient.

SÍ NO

Dono el consentiment a l'Hospital _____ per utilitzar aquestes mostres per al procés diagnòstic en el mateix hospital i/o en altres centres designats per aquest, sempre d'acord amb les normes legals i els principis ètics que garanteixin la intimitat i la confidencialitat de la informació.

SÍ NO

Dono el consentiment a l'Hospital per emmagatzemar, conservar i utilitzar les mostres per a possibles projectes d'investigació sobre la malaltia _____ o altres malalties genètiques.

SÍ NO

Dono el consentiment a l'Hospital perquè el resultat de les investigacions realitzades puguin donar-se a conèixer a la comunitat científica, preservant l'anonimat del pacient.

SÍ NO

Desitjo conèixer el resultat de la prova en relació amb la malaltia del pacient.

SÍ NO

Desitjo conèixer el resultat en relació amb altres malalties.

SÍ NO

He estat informat suficientment i he entès els riscos i les possibles complicacions, tant de la malaltia com de les tècniques necessàries per al seu control i tractament. He comprès el contingut d'aquest document i accepto les mesures específicament senyalades.

Signatura del/de la metge/essa

Signatura del/de la pacient o persona responsable

Signatura del testimoni

_____ , _____ d _____ de 200 _____

Annex II

Model d'enquesta sobre bancs de mostres biològiques per a l'acreditació davant del CEIC i la direcció del centre

(Teixits, tumors, ADN o qualsevol altre tipus de mostres biològiques)

1. Denominació (tipus de banc de mostres biològiques)

2. Any de creació del banc:

3. Ubicació del banc

4. Responsable del banc

Nom

Servei

Tel.

 C/e

5. Tipus de mostres conservades i procediment d'obtenció

6. Procediment d'identificació de les mostres i protecció de la confidencialitat (senyalar el que escaigui):

Codi desidentificador d'accés restringit

Mostres anonimitzades

Altres (expliqueu-ho)

7. Tipus d'arxiu de dades sobre les mostres

Informatitzat Manual

8. L'arxiu de dades compleix la llei de protecció de dades vigent?

SÍ NO

9. Tipus de dades incloses a l'arxiu

10. S'ha obtingut el consentiment informat dels pacients per a la cessió de les mostres amb finalitats d'investigació?

SÍ

NO

Indiqueu els motius pels quals no s'ha obtingut

11. En cas que s'hagi obtingut el consentiment informat, **adjunteu el model de full d'informació al pacient i el full de consentiment informat que s'ha utilitzat** per a l'avaluació i ratificació pel CEIC.

S'adjunta Sí NO

12. Si fins aquest moment no s'ha obtingut el consentiment informat, **adjunteu una proposta de model de full d'informació al pacient i full de consentiment informat que haurà d'utilitzar-se a partir d'ara** per a l'avaluació i aprovació pel CEIC.

S'adjunta Sí NO

Signatura del/de la Dr./a. _____ Data _____

(Signatura del/de la responsable del banc de teixits i/o tumors)

Trameteu l'enquesta emplenada al/a la president/a del CEIC

Annex III

Resultats més rellevants de l'enquesta pilot sobre col·leccions de mostres biològiques realitzada en cinc centres hospitalaris de Catalunya

- Tots els centres llevat d'un assenyalen que hi ha una persona o comitè específicament encarregats del seguiment de les col·leccions.
- A la pregunta de si és possible que aquesta persona o comitè no conegui totes les col·leccions que hi ha al centre es diu que no en dues ocasions, sí en una i en dos no es contesta.
- Tres centres responen que la direcció ha fet un esforç per conèixer les col·leccions que hi ha al centre. L'esforç ha consistit a designar un responsable o contactar amb els diferents responsables de recerca.
- Pel que fa al processament de les mostres, tres centres responen que fan processaments rutinaris (i.e. centrifugació, parafina). Quatre responen que se sotmeten a protocols de criopreservació. Quatre fan extracció d'ADN. Tres fan extracció d'ARN i dos fan extracció de proteïnes.
- En quatre casos la temperatura d'emmagatzematge és de -80°C i un centre assenyalava que fa manteniment de mostres a 4° i -150°C .
- Respecte a les mesures de seguretat, dos centres diuen tenir connexió a dues xarxes elèctriques, tres tenen connexió a un grup electrogen, cap té connexió a un dipòsit de seguretat de N_2 líquid, dos tenen connexió a un dipòsit de CO_2 , dos tenen alarmes connectades al servei de seguretat i tres tenen alarmes a un passadís on fan rondes els serveis de seguretat.
- En dos centres hi ha un àrea reservada específica per a aquest ús, en tres l'àrea o congelador té accés restringit, en dos l'àrea o congelador es tanca amb pany. Tres centres disposen d'un protocol d'accés.
- En tres centres hi ha constància que les col·leccions estan inventariades i en quatre hi ha una base de dades de la col·lecció. En dos centres aquestes bases de dades estan registrades segons la llei de protecció de dades.
- En tres centres es respon que les col·leccions estan lligades a una base de dades clíniques que, alhora, estan registrades. En tots els casos aquestes bases tenen codi d'accés restringit.
- En tots els centres es fa activitat científica continuada amb el material col·leccionat; només un centre diu que les col·leccions són d'ús exclusiu del centre, tots diuen estar oberts a col·laboracions d'altres centres i en tres casos estan oberts a col·laboracions amb la indústria.

- L'activitat és divulgada habitualment per mitjà d'articles científics en tots els casos i per mitjà de la memòria del centre en dos casos. La divulgació en tots els casos es fa d'acord amb l'investigador o investigadors responsable/s que sempre estan tutelats per algun comitè.
- En dos casos la institució finança el manteniment de les col·leccions de forma directa, i en tres de forma indirecta.
- Sempre es demana consentiment informat, que en tres casos és específic per a emmagatzematge i recerca, i es fa referència explícita a l'anàlisi d'àcids nucleics també en tres casos. Es respon en tots els casos que el CI es fàcilment localitzable per ser consultat o auditat.
- Dos centres responen que les mostres son anonimitzades, tres responen que el codi compleix la Llei de protecció de dades. Només en un cas hi ha protocols de confidencialitat signats pels usuaris de les bases de dades.
- Sempre es diu que hi ha un responsable de la col·lecció, encara que només és reconegut per la direcció en tres centres, i també en tres ocasions aquest responsable ha de respondre davant d'un comitè.

Obres de referència

- 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Brusel·les, 2004.
- A Code of Practice for Tissue Banks providing tissues of human origin for therapeutic purposes. Department of Health. Londres, 2001.
- Asociación Española de Derecho Farmacéutico. Confidencialidad en la práctica psiquiátrica. Guía breve. Madrid, 2002.
- Avis n 77. Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: "biobanques", "biothèques". CCNE. París, 20 de març de 2003.
- Code for Proper Secondary Use of Human Tissue in the Netherlands. Dutch Federation of Medical Scientific Societies. Rotterdam, gener de 2003.
- Consensus Statement of Recommended Policies for Uses of Human Tissue in Research Education and Quality Control. Published by the Royal College of Pathologists. Londres, 1999.
- Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research: Informed Consent, Confidentiality Quality Issues, Ownership, Return of Benefits. A professional Perspective. Novembre de 2002.
- De Álava E, Fernández PL, Morente MM, amb la col·laboració d'Abad M, Astudillo A i Sola JJ. Document de consens sobre la "red temática de investigación cooperativa en centros de cáncer" (RTICC). Maig de 2003.
- Directiva 2001/20/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 4 d'abril, relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives dels estats membres sobre l'aplicació de bones pràctiques clíniques en la realització d'assaigs clínics de medicaments d'ús humà.

- Directiva 2004/23/CE del Parlament europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, relativa a l'establiment de normes de qualitat i de seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, el processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans.
- DNA Banking and DNA Analysis: Points to Consider. Ad Hoc Committee on DNA Technology, American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet 1988; 42(5): 781-3.
- Esquisse Revisée de la déclaration internationale sur les données génétiques humaines. International Bioethics Committee (ICB). UNESCO. París, 22 de gener de 2003.
- Human Tissue Act. 21 d'octubre de 2002. Dep. HHW, USA.
- Kennet, Wayland [ed.]. Parliaments and Screening. Ethical and social problems arising from testing and screening for HIV and genetic disease. John Libbey & Company Ltd. Londres, París, Roma, 1995.
- Knoppers, BM [ed.]. Human DNA: law and policy: International and comparative perspectives/The Hague: Kluwer Law International, 1999. 455 p. 224.
- Llei 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient, i la documentació clínica (DOGC núm. 330, d'11 de gener de 2001).
- Reial decret 223/2004, de 6 de febrer (BOE de 7 de febrer), que regula els assaigs clínics amb medicaments.
- Rodríguez-Vilanova J i col. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). Med Clin 2003; 120(3): 101-7.
- Statement on Informed Consent for Genetic Research. ASHG REPORT. The American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet 1996. 59: 471-4.
- The future directions of human genome research in Europe. Florence strategy meeting, 1999.

- The Genetic Privacy Act. Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress Assembled.
- The Human Tissue Bill Comments from The Royal College of Pathologists. Londres, desembre de 2003.

Problemas éticos
en el almacenaje y la utilización
de **MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Miembros del grupo de trabajo

Francesc Abel

Coordinador

Esther Busquets

Departamento de Salud

Gabriel Capellà

Instituto Catalán de Oncología

Enric Condom

Hospital de Bellvitge

Victòria Cusí

Hospital Sant Joan de Déu

Pau Ferrer

Hospital de Bellvitge

Maria Jesús Fèlix

Organización Catalana de Transplantes (OCATT)

Josep M. Busquets

Secretario del Comité de Bioética de Cataluña (CBC)

Presentación

Las actividades médicas que conllevan la obtención, tratamiento y almacenaje de muestras biológicas de origen humano, y de los datos de información que están asociados, crecen día a día. Al mismo tiempo, las posibilidades de investigación genética y la acumulación de muestras en los llamados bancos de ADN abren nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas, pero también nuevos dilemas éticos en la sociedad, que tiene que preservar por encima de cualquier otra consideración la dignidad del ser humano, y garantizar la seguridad, la intimidad y la confidencialidad de la información que se pueda obtener. Otros problemas éticos y jurídicos que plantean las muestras biológicas almacenadas en instituciones sanitarias son la posibilidad de utilizar para fines no previstos aquéllas que se han obtenido en el curso de una biopsia, donación o en otro acto médico, y que no disponen del consentimiento expreso para ser utilizadas con finalidades de investigación o, incluso a más largo plazo, la posibilidad de que sean patentados y comercializados métodos diagnósticos y terapéuticos a partir de estas muestras.

Es notable la complejidad que supone hacer compatible los avances médicos con el respeto a la dignidad del ser humano, y así lo demuestra el interés que diferentes instituciones profesionales y políticas tienen en elaborar recomendaciones y normativas con el fin de evitar malas utilizaciones. Sin embargo, estas recomendaciones y normativas no son suficientes sino se interioriza en la práctica diaria de todos los profesionales sanitarios implicados la necesidad de tener presente una actitud cuidadosa de respeto a las personas y de prevención de riesgos que un material y una información tan sensibles pueden comportar.

Coincidiendo con la aparición de la Directiva 2004/23 del Parlamento europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenaje y la distribución de tejidos humanos, el Comité de Bioética de Cataluña ha querido hacer una reflexión que sirva de ayuda a los profesionales sanitarios que tienen que hacer frente a una dinámica rápidamente cambiante en el manejo de todo tipo de muestras biológicas de origen humano.

Agradezco el trabajo realizado a todos los que han participado en la elaboración de este documento, que estoy segura que será de interés y utilidad para los profesionales sanitarios de Cataluña.

Marina Geli
Consejera de Salud

Índice

1. Introducción	67
2. Aspectos generales	69
2.1. ¿Quién tiene necesidad de las muestras?	69
2.2. ¿Dónde se encuentran los depósitos y bancos de tejidos?	69
2.3. Clasificación de los tipos de muestras y datos genéticos en investigación clínica	70
2.3.1. <i>Muestras y datos identificados</i>	70
2.3.2. <i>Muestras y datos codificados</i>	70
2.3.3. <i>Muestras y datos anonimizados</i>	71
2.3.4. <i>Muestras y datos anónimos</i>	71
2.4. Características relevantes de las muestras existentes	71
3. Premisas éticas fundamentales	73
4. Aspectos ético-legales	75
5. El consentimiento informado (CI) en la donación de tejidos	77
5.1. Consideraciones generales	77
5.2. Consideraciones más específicas	78
5.2.1. <i>Requisitos del consentimiento informado</i>	78
5.2.2. <i>Algunos elementos básicos que tiene que incluir el CI y la hoja de información</i>	79
5.2.3. <i>Cuándo es exigible el CI</i>	79
5.2.4. <i>Cuándo no es exigible el CI</i>	80
5.2.5. <i>El CI en el caso de colecciones prospectivas</i>	80
5.2.6. <i>El CI en el caso de colecciones que ya existen</i>	80
6. La calidad de la obtención y la conservación de las muestras	81
7. El almacenaje (bancos y archivos)	83
8. Condiciones de uso de las muestras y de los datos	85

9. Condiciones de la transferencia con fines académicos o a industrias de la biotecnología	87
10. Cuestiones específicas de los bancos de ADN	89
10.1. Peticiones de almacenaje de ADN (<i>DNA banking</i>)	89
10.2. Depositantes y depositarios	89
10.3. Medidas de seguridad de los bancos de ADN	89
10.4. Asegurar la calidad de los bancos de ADN	90
10.5. Consideraciones sobre el marco jurídico de los bancos de ADN	90
11. Recomendaciones	97
Anexos	99
Obras de referencia	113

1. *Introducción*

¹ *Royal College of Pathologists. Consensus Statement of Recommended Policies for the Uses of Human Tissue in Research, Education and Quality Control. Londres, Reino Unido: Royal College of Pathologists, 1999.*

La temática de este grupo de trabajo se centra en todo aquello que se refiere a la obtención, almacenaje y posterior utilización de muestras biológicas (células, tejidos, sangre y fluidos humanos) así como también los datos obtenidos o relacionados con estas muestras. Son estos datos los que hoy obligan a replantear, desde una nueva óptica, problemas que han existido siempre.

Efectivamente, de las muestras pueden obtenerse datos genéticos de la persona de la cual proceden. El conocimiento y la utilización de los datos pueden afectar a diversas personas de la familia y su descendencia. Esto ha provocado que en todo el mundo —por lo menos en el mundo occidental, de momento— se valore como un deber muy importante revisar las condiciones de obtención del material, de acceso a las muestras, la calidad del almacenamiento, las condiciones de transferencia de tejidos a los investigadores, la constitución y la regulación de bancos de datos, entre otras cuestiones.

No hay duda de que la protección de los derechos de los pacientes merece que se refuercen las garantías de una estricta ética profesional respaldada por leyes que, a la vez que defiendan los derechos humanos, no introduzcan restricciones innecesarias en la investigación.

La información genética participa del carácter de confidencialidad de otras informaciones relacionadas con la salud de las personas, pero a la vez la información y los datos genéticos tienen el carácter de sensibles por afectar niveles íntimos de las personas que merecen especial atención, empezando por el consentimiento informado. Por eso es conveniente tener una definición operativa sobre lo que realmente significa hablar de información genética. Creemos oportuno adoptar la definición del Royal College of Pathologists and the Institute of Biomedical Science, aceptada también por la legislación del Reino Unido: entendemos que la información genética es “la que se utiliza para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades hereditarias y/o por consejo genético”.¹

El propósito es identificar, en primer lugar, cuál es la situación actual en nuestro país en estos aspectos al objeto de confeccionar, en primer lugar, un registro de centros, entidades e instituciones que disponen de muestras de manera habitual. Seguidamente, ver la conveniencia de dar orientaciones que permitan una regulación, ética y jurídica, que ayude a las normativas existentes y que sea resultado de la autorregulación profesional, allí donde hay vacíos normativos. Finalmente, unificar las normativas, si es posible, en el ámbito europeo. Las normativas que puedan derivarse tienen que tener como premisa fundamental favorecer la investigación asegurando la calidad y el rigor científico y técnico, con el máximo respeto a la dignidad de las personas y a sus derechos.

² *Abel y Fabre F. et al. Confidencialidad en la práctica psiquiátrica. Guía breve. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, 2002.*

Nos limitaremos, en este primer documento, a presentar aspectos generales con relación a las muestras y a tratar, con más detalle, las cuestiones relevantes en lo que concierne al consentimiento informado (necesario o no necesario), la confidencialidad de las muestras, y la calidad de la obtención y la conservación: almacenaje (bancos y archivos). Trataremos sucintamente los problemas que van más allá del ámbito de este grupo de trabajo pero que están relacionados, como pueden ser: propiedad de las muestras y datos y condiciones de acceso, condiciones de las transferencias de muestras a instituciones académicas o a industrias biotecnológicas y, finalmente, la participación en los posibles beneficios que originen las muestras, cuando tienen aplicaciones industriales, velando siempre y en todos los casos por preservar los derechos de los pacientes. Subrayaremos la importancia que tiene en nuestros días el valor ético y jurídico de la confidencialidad. La confidencialidad hace referencia tanto al derecho del sujeto a que no se revelen las informaciones confiadas a otras personas, como al deber del secreto, que compromete a quien o a quienes reciben la confidencia. El respeto mutuo y la confianza entre el paciente y el profesional sanitario abren la puerta a la posibilidad de revelar secretos con la garantía de que no se divulgarán. El velo del secreto tutela el respeto mutuo y abre el camino a la confianza, vía de acceso a aquello más íntimo del otro. Es importante darse cuenta de la relación intrínseca que hay entre la intimidad, el secreto médico y la confianza. Hoy, la confidencialidad está amenazada; de su preservación y fortalecimiento depende la pervivencia de la medicina como profesión respetable al servicio de los pacientes y de la sociedad en general.²

2. Aspectos generales

³ Enrique de Álava (Salamanca); Pedro L. Fernández (Barcelona); Manuel M. Morente (Madrid), con la colaboración de Mar Abad (Salamanca); Aurora Astudillo (Asturias) y Jesús Javier Sola (Navarra). Documento de consenso sobre la “red temática de investigación cooperativa en centros de cáncer” (RTICC). Mayo de 2003.

2.1. ¿Quién tiene necesidad de las muestras?

La utilización de tejidos humanos y muestras diagnósticas ha sido esencial en investigación biomédica, en formación de especialistas y en control de calidad de procedimientos diagnósticos y equipamientos. El estudio de estas muestras ha permitido mejorar el conocimiento de las causas, complicaciones y tratamientos de diversas enfermedades. Es un hecho que los investigadores que trabajan con biología molecular, genética, inmunología, en los ámbitos de la investigación, básica o clínica (con finalidades diagnósticas o terapéuticas) necesitan muestras biológicas, y es un hecho que también las tienen. Ello supone la obtención de éstas, su estudio, registrar los datos obtenidos, organizar archivos y todo un montaje técnico de identificación y almacenaje que incluye su conservación, el control de calidad y una serie de condiciones técnicas a cargo de profesionales debidamente cualificados. Esto es válido tanto para los centros públicos como para los privados, tanto para la investigación biomédica en instituciones académicas como para la industria.

Cada vez son más frecuentes los estudios de farmacogenética y farmacogenómica en el contexto de ensayos clínicos con el fin de clasificar las poblaciones de pacientes en función del efecto de los fármacos. En este contexto hay que intentar que no se perjudique al paciente en el intercambio de datos y material entre los centros clínicos, los laboratorios farmacéuticos, las empresas de biotecnología y los centros de estudios epidemiológicos, especialmente cuando se hace referencia a datos o enfermedades genéticas.

Iniciativas privadas, surgidas como consecuencia de repetidas y públicas manifestaciones en conferencias y congresos, han elaborado un *proyecto a escala estatal de requisitos científicos y técnicos para un correcto tratamiento de muestras de tejidos tumorales*. Sirva de ejemplo el estudio presentado en forma de documento de consenso, de mayo de 2003, en relación con la “red temática de investigación cooperativa de centros de cáncer” (RTICC).³

2.2. ¿Dónde se encuentran los depósitos y bancos de tejidos?

Las muestras se conservan de diferentes maneras en depósitos y bancos de tejidos. Los lugares donde se conservan son: hospitales universitarios y otros, públicos y privados; clínicas, laboratorios de investigación o de anatomía patológica; servicios forenses, bancos de sangre, laboratorios comerciales, compañías farmacéuticas o de biotecnología. Estos centros pueden tener una triple actividad:

- a) Recolectores de muestras.
- b) Centro de almacenaje y de gestión de datos.
- c) Responsabilización en la transferencia a receptores.

Con la finalidad de conocer más detalladamente los lugares donde se encuentran las muestras y las características principales, se ha hecho una encuesta piloto en cinco centros hospitalarios de Cataluña. Los resultados más relevantes se resumen en el anexo III.

2.3. Clasificación de los tipos de muestras y datos genéticos en investigación clínica (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, EMEA)

2.3.1. *Muestras y datos identificados*

Son aquellos en que se utilizan elementos habituales de identificación de carácter personal como, por ejemplo, el nombre y los apellidos, el número de historia clínica o el número de la Seguridad Social. Desde el punto de vista de la confidencialidad, se deben tratar como cualquier otra muestra o dato obtenido en la práctica clínica diaria, ya que permiten en todo momento establecer un vínculo inequívoco entre una muestra (y sus datos asociados) y una persona concreta.

2.3.2. *Muestras y datos codificados*

Son aquellos marcados con un número de identificación específico del estudio, diferente de los identificadores habituales. Se distinguen dos categorías:

- Codificados simples: son aquellos en que se utiliza un código específico único. La clave de conexión entre el código y la identidad del sujeto donante está en manos del investigador clínico, que es quien se encarga de protegerlo y preservar el secreto.
- Codificados dobles: hay un sistema de protección de la privacidad, adicional al previo, consistente en un segundo código de identificación específica del estudio. Así, a las muestras y datos inicialmente codificados por el investigador se da un código de identificación adicional y su custodia se asigna a un tercero (por ejemplo, la entidad promotora del estudio, una agencia independiente), diferente del investigador del estudio, que utiliza sistemas de almacenaje informáticos seguros y con protocolos de manejo, y accesos muy definidos y muy restrictivos. De esta forma, la identidad del sujeto donante de la muestra sólo podría vincularse con los datos obtenidos si se revelaran los códigos asignados, lo que sólo podría ocurrir si las dos instancias encargadas de custodiar los códigos (el investigador clínico y la institución intermediaria) se pusieran de acuerdo.

2.3.3. Muestras y datos anonimizados

Se utiliza el mismo sistema que para los “codificados dobles”, sin embargo en este caso se destruye el vínculo entre el primer código de identificación y el segundo, de tal manera que nadie tiene la posibilidad de relacionar una muestra así codificada con un paciente concreto. Una vez realizada esta operación, los datos y las muestras genéricas pierden por completo el carácter personal al ser imposible vincularlas a una persona física concreta.

2.3.4. Muestras y datos anónimos

Son aquellos que no tienen ningún tipo de código identificativo personal, ni se dispone de datos sobre quiénes son los sujetos donantes. Estas muestras y datos pueden tener asociado algún tipo de datos de índole poblacional general (p.e., que procedan de un paciente con una enfermedad concreta), pero ningún otro tipo de información clínica individual que posibilite la identificación del donante.

2.4. Características relevantes de las muestras existentes

Algunas son muy antiguas, puede que lleven entre cinco y diez años guardadas en un depósito; otras son muy recientes, de hoy mismo.

En conjunto, podemos distinguir diferentes tipos de muestras biológicas:

- a) Muestras recogidas de manera prospectiva para estudios de investigación, con conocimiento y consentimiento del donante que, o bien dio el consentimiento informado (CI) para una investigación específica, o bien dio un consentimiento para estudios de manera genérica.
- b) Muestras obtenidas por estudio diagnóstico de una enfermedad genética en que generalmente se ha pedido y obtenido consentimiento para utilizar en investigación el excedente de muestras después de finalizar los estudios diagnósticos.
- c) Muestras obtenidas por estudios diagnósticos de lesiones o enfermedades, procedentes de biopsias y de autopsias. En estos casos se ha obtenido el CI para tomarlas para el procedimiento quirúrgico pero no para la investigación. Este material forma parte de la historia clínica del paciente, y está sometido a las mismas normas de confidencialidad. Los servicios de anatomía patológica tienen la obligación de conservar en custodia el material necesario para posteriores revisiones o pruebas adicionales en beneficio del enfermo. Una vez cubiertas estas necesidades el material no necesario puede considerarse material excedente. Este material excedente tradicionalmente se ha usado para la docencia e investigación, y también como control.

Hoy las posibilidades diagnósticas de que disponemos gracias a la biología molecular y a las tecnologías de análisis del ADN hacen posible obtener información que pueda afectar al donante y sus familiares. Ello obliga a provisiones específicas en la obtención, identificación y acceso a las muestras obtenidas *ante mortem* y *post mortem* del donante.

Un aspecto que no podemos olvidar es el del volumen de muestras que se van acumulando, la gestión de este material y su impacto económico. Sólo para hacernos una idea, en un inventario de las muestras que pueden acumularse, leemos que en Estados Unidos dan una cifra estimada de 282 millones de muestras como mínimo, a las cuales se suman 20 millones más cada año. Los institutos nacionales de salud (NIH) gastaron 53 millones de dólares en el año 1996 para mantener depósitos en bancos de tejidos externos, fuera de los mismos institutos.

3. *Premisas éticas fundamentales*

⁴ Ley 21/2000, de 29 de diciembre, sobre los derechos de información concerniente a la salud y la autonomía del paciente, y la documentación clínica (DOG núm. 330, de 11 de enero de 2001).

Siempre que se quiera guardar material humano (células, tejidos, órganos) tiene que haber una razón de tipo sanitario (diagnóstico, tratamiento, investigación) de bastante peso que lo justifique.

El interés de la persona donante ha de prevalecer frente a los intereses de la ciencia y de la comunidad, si no se demuestra lo contrario en algún caso o hay circunstancias concretas excepcionales.

La intimidad del paciente debe estar protegida de manera eficaz y el secreto profesional es un deber para los profesionales de la salud y un deber exigible por los pacientes y usuarios del sistema de salud.

El respeto que merece la persona que ha dado un tejido o muestra biológica exige que se use con el fin para el que se dio, y no otro. Asimismo es exigible que se mantenga en condiciones adecuadas para la finalidad pretendida de diagnóstico, tratamiento o investigación. Es imprescindible el consentimiento de la persona a la que se extrae una muestra o tejido, salvo en los casos previstos por la ley.⁴ En las condiciones generales que tienen que explicitarse vale la pena tener en cuenta que la información tiene que incluir si se va a almacenar el tejido o muestra, así como la posibilidad de que el donante se niegue a ello. La información tiene que ser específica sobre la investigación planteada, aunque también se pueden proponer otras posibles investigaciones.

4. Aspectos ético-legales

⁵ *Human Tissue Act. 21 de octubre de 2002. Dep. HHW, USA.*

Respeto por las personas.⁵

Es el principio ético fundamental a observar en la utilización de muestras de tejidos humanos para la investigación. Este respeto se manifiesta en los puntos siguientes:

- Explicación completa al donante del propósito de la recogida de muestras y del proyecto de investigación.
- Consentimiento del donante para el uso de la muestra o muestras para el experimento o experimentos proyectados.
- Consentimiento del donante para el almacenaje y utilización de la muestra o muestras para otras investigaciones.
- Tiene que asegurarse a los donantes que cualquier uso secundario de las muestras de tejidos dadas necesitará la aprobación de un comité de ética.
- Tienen que darse garantías de que las muestras se disociarán de manera que no sea posible la identificación del donante sin su consentimiento expreso.
- Criterios y técnica de eliminación profesional de las muestras una vez finalizada la investigación.
- Facilitar el almacenaje de las muestras de tejidos, con garantías de seguridad.
- Seguridad de que las muestras permanecerán confidenciales y de que se preservará la intimidad del donante, con medidas apropiadas en la clasificación, almacenaje y transferencias de datos.
- Responsabilización en el cuidado y utilización de las muestras.
- Duración previsible del almacenaje.

En el caso de que sea necesario consultar la historia clínica, no podrá hacerse sin el consentimiento expreso del donante de la muestra o muestras.

5. *El consentimiento informado (CI) en la donación de tejidos*

⁶ Véase *la Guía de recomanacions sobre el consentiment informat del Comitè de Bioètica de Catalunya. Edició 2003.*

⁷ *Consensus Statement of Recommended Policies for Uses of Human Tissue in Research Education and Quality Control. Royal College of Pathologists, 1999.*

5.1. Consideraciones generales⁶

Cualquier investigación con seres humanos requiere tener en cuenta dos requisitos para garantizar la protección de los individuos que participan en el estudio. Por una parte, la obtención del consentimiento informado y, por otra, la supervisión de un comité de ética que vele por el respeto a los principios de la investigación biomédica.

Con respecto a las premisas básicas que definen el consentimiento informado, debe tenerse en cuenta la adecuada y correcta información previa y el carácter voluntario y libre de la decisión posterior. La doctrina del CI, tal como está actualmente formulada, deriva de las nociones de CI para intervenciones terapéuticas o de investigación realizadas sobre el mismo sujeto. El paciente tiene que conocer los beneficios y riesgos potenciales antes de acceder a cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico. En el caso de muestras de tejidos que pueden servir o no, inmediatamente o al cabo de un tiempo, para objetivos de investigación, los intereses del paciente son diferentes.

Estos intereses, en el caso de una investigación básica o clínica, no son generalmente específicos del individuo. Una hipótesis de trabajo no establece unos resultados que puedan aplicarse a un paciente individual. Estos resultados no pueden causar daño a un paciente determinado, ni tampoco bien. Se debe tener presente, pues, que la información obtenida en el curso de un trabajo de investigación, genética o no, no es una información adecuada, si no se demuestra lo contrario, para utilizarla como información genética para el paciente, ni para asesoramiento genético.⁷ Por lo tanto, no sería razonable hacer una descripción detallada de cada protocolo de investigación inmediata o posible para cada paciente.

Se recomienda pedir un consentimiento general para poder utilizar el excedente de tejido para investigación y educación, o hacer constar la negativa a dar el CI si se da el caso. En el contexto de los ensayos clínicos tiene que tenerse en cuenta la transposición de la normativa 2001/20/CE recogida en el Real decreto 223/2004, de 6 de febrero (BOE del 7 de febrero), que regula los ensayos clínicos con medicamentos. Es aconsejable hacer especial atención al artículo 23 y al capítulo VIII, relativos a procedimientos especiales vinculados a medicamentos con terapia génica y a las buenas prácticas clínicas.

En estudios epidemiológicos el CI tiene especiales dificultades como también diferentes puntos de vista sobre lo que sería más correcto hacer. Dado que estos estudios abarcan

⁸ *Veánse modelos en anexo I.*

muestras muy grandes y están orientados a la salud pública, se deben dar a conocer a la población involucrada y pedir el consentimiento explícito, o bien aceptar un consentimiento implícito si los ciudadanos están de acuerdo.

En el caso de material de autopsia nos encontramos con que, aunque la persona haya muerto, los estudios pueden proporcionar información sobre parientes vivos, y éste es el argumento para tener que pedir permiso a estos parientes.

Cuando la situación que se plantea es la utilización de muestras obtenidas con anterioridad y no se dispone del consentimiento del paciente, se recomienda el recurso del comité de ética, que deberá valorar los inconvenientes y beneficios individuales y confrontarlos a las pérdidas y beneficios que la investigación podría representar para la sociedad. Hay que recordar que la solicitud del CI, cuando fuera posible obtenerlo, podría ocasionar problemas a los participantes por el hecho de revisar su participación en estudios anteriores o de revivir situaciones vividas que no quieren recordar. También se incrementarían notablemente los costes y los márgenes de error como consecuencia de la pérdida de muchas personas de las que no se obtendría el CI. De la misma manera habría que valorar la repercusión que tendría la pérdida completa de la información que podría obtenerse del estudio o de los posibles beneficios si la investigación no pudiera realizarse. Podemos pensar en los individuos concretos cuando las investigaciones se orienten en beneficio de la persona en cuestión o de su familia, y también en la sociedad en general cuando se trate de investigaciones genéticas.

La mayor representatividad social que tienen los comités de ética ayudará a tomar las decisiones en casos como estos donde no existe un marco normativo claro.

5.2. Consideraciones más específicas

5.2.1. *Requisitos del consentimiento informado*⁸

- Tiene que ser libre y voluntario.
- Explicación completa al donante del propósito de la recogida de muestras y del proyecto de investigación.
- Consentimiento del donante para el uso de la muestra o muestras para el experimento o experimentos proyectados.
- Consentimiento del donante para el almacenaje y utilización de la muestra o muestras para otras investigaciones.
- Tiene que asegurarse a los donantes que todo uso secundario de las muestras de tejidos necesitará la aprobación de un comité de ética.

En el caso de tejidos que se conservan después de investigaciones clínicas y están almacenados o guardados en archivos o bancos que no son necesarios para ningún propósito clínico pero que si se utilizan pueden causar daño, beneficio o injusticia al donante, deberá buscarse su consentimiento, si es factible.

5.2.2. Algunos elementos básicos que tiene que incluir el CI y la hoja de información

- Especificación de si la muestra puede servir para cualquier otra investigación posterior.
- Explicación del significado de las ventajas que pueden suponer las investigaciones secundarias, para él y para otros pacientes.
- Derecho a recibir información si lo desea.
- Garantía de que las decisiones que se puedan tomar con la muestra al final de los procesos a que está sometida estará basada en la confidencialidad y avalada por el comité ético del centro.
- Tiempo de almacenaje previsto o destino final de la muestra en caso de que el paciente se niegue a este almacenaje.

Es conveniente que los documentos de CI que se utilizan para intervenciones quirúrgicas incluyan un apartado donde se prevea que el paciente pueda dar la aprobación para que el tejido sobrante del que se haya utilizado para el diagnóstico histopatológico correcto pueda usarse para investigación o docencia.

5.2.3. Cuándo es exigible el CI

Es exigible en:

- Muestras obtenidas con finalidad de investigación.
- Muestras obtenidas para análisis de una enfermedad genética.

En el caso de biopsias y autopsias se necesita el CI para hacerlas. Los servicios de anatomía patológica tienen la obligación de conservar el material para posteriores revisiones o pruebas adicionales en beneficio del enfermo. Por lo tanto, no se necesita un CI específico de almacenaje: es imperativo hacerlo así. Para una utilización posterior es conveniente que los documentos de CI que se utilizan para intervenciones quirúrgicas incluyan un apartado donde se prevea la aprobación del paciente para que el tejido sobrante del que se haya utilizado para el diagnóstico histopatológico correcto se pueda utilizar para investigación o docencia.

5.2.4. *Cuándo no es exigible el CI*

Un comité de ética puede considerar no exigible el consentimiento, teniendo en cuenta:

- La naturaleza de un consentimiento otorgado.
- Las razones para pedir que se prescinda del consentimiento, incluyendo la dificultad o imposibilidad de conseguirlo o por el hecho de resultar indiscreto.
- Las medidas adoptadas para proteger la intimidad, incluyendo la posibilidad de anonimizar las muestras o desidentificarlas.
- El alcance de la investigación con relación al peligro de faltar a la intimidad o bienestar del donante o depositante.
- Si la investigación que se propone es continuación o está muy ligada a un proyecto de investigación ya aprobado.
- La posibilidad de explotación comercial de las muestras o derivados y previsiones estatutarias de estos casos.

5.2.5. *El CI en el caso de colecciones prospectivas*

- Debe pedirse el consentimiento al donante especificando el objetivo y el posible futuro de las muestras, concretamente:
 1. el consentimiento para la investigación concreta;
 2. autorización para utilizarlas para otras investigaciones;
 3. tanto en un caso como en el otro, autorización para que puedan acceder otros, conservando la confidencialidad.
- Consentimiento general como en el caso de excedentes de tejidos.

5.2.6. *El CI en el caso de colecciones que ya existen*

- Utilización de las muestras *ad libitum* si había consentimiento para almacenarlas. En los estudios de investigación, las muestras residuales pueden liberarse de identificadores directos y convertirse en anónimas.
- Pedir consentimiento al posible donante, si es factible.
- Cuando no es posible, se recomienda la consulta al comité de ética, que deberá valorar los inconvenientes y beneficios individuales y confrontarlos con las pérdidas y los beneficios que pueden derivarse de la investigación para la sociedad.
- Es conveniente que el documento de CI que se utiliza para intervenciones quirúrgicas incluya un apartado donde se prevea la aprobación del paciente para que el tejido sobrante del que se haya utilizado para el diagnóstico histopatológico correcto se pueda utilizar para investigación o docencia.

6. *La calidad de la obtención y la conservación de las muestras*

- Los criterios para seleccionar las muestras para almacenar tendrán que estar escritos en protocolos que habrán de haber pasado previamente por un comité de ética.
- Es responsabilidad del profesional a cargo de la colección garantizar que la obtención y conservación de las muestras se haga en las condiciones de máxima calidad, según los estándares de cada momento y teniendo en cuenta el objetivo general del estudio.
- La identificación correcta de la muestra tiene que ser una preocupación fundamental.
- Se debería promover la creación de protocolos comunes de obtención y conservación de tejidos.
- La responsabilidad de la correcta obtención y conservación tiene que ser del responsable del archivo o banco acreditado, que necesitará contar con la autorización del centro.
- El responsable del banco deberá facilitar que los excedentes de tejidos de actividad asistencial se conserven de la forma correcta de tal manera que puedan ser eventualmente utilizados por los investigadores con garantía previa de confidencialidad.

7. *El almacenaje (bancos y archivos)*

- Los bancos de tejidos o ADN son el resultado de una acción específica destinada a almacenar material biológico con finalidades diagnósticas y/o de investigación concretas y claras.
- Los bancos de tejidos o muestras han de cumplir la normativa específica, si la hay, y acreditarse ante la administración si la norma lo exige. Cuando no se dispone de esta norma específica deben acreditarse ante la dirección del centro titular y responsable. En el anexo II se adjunta un modelo de encuesta de banco de muestras biológicas que puede ser de utilidad para dar a conocer las colecciones que todavía no han sido declaradas.
- Estos bancos o archivos tienen que tener un espacio físico concreto (habitación, congelador, contenedor, etc.) de uso selectivo para el almacenamiento —si es posible— con medidas de seguridad adecuadas (cerraduras con llave).
- Este acceso ha de ser restringido a las personas autorizadas. Estas personas han de firmar un protocolo de uso que garantice esta restricción en el acceso.
- En el caso de estudios específicos, las muestras no tendrían que estar almacenadas si no hay un registro de consentimiento informado con los formularios rellenados para los casos incluidos.
- El almacenaje para estudios no tiene sentido sin información adicional. Esta información tendrá que guardarse en una base de datos registrada que cumpla las medidas de acceso necesarias para garantizar la seguridad. Estas bases de datos han de tener copias de seguridad.
- En el contexto de los ensayos clínicos, la información se recoge en el “Cuaderno de Recogida de Datos” y las muestras tienen que guardarse en un banco de muestras protegido adecuadamente. Usualmente se utiliza una doble o triple codificación: una para las muestras, otra para los cuadernos y otra para los datos personales vinculada a las anteriores y que sólo conoce el investigador principal. Destruyendo el vínculo con los datos personales pueden anonimarse los datos y las muestras. El paciente tiene que estar informado de la metodología utilizada y aceptarla.
- Todas las muestras han de ser codificadas —recomendamos el criterio de doble codificación— con el fin de garantizar que no sea posible la identificación del donante sin su consentimiento expreso.
- En caso de muestras recogidas y almacenadas con otros objetivos, se recomienda codificar de manera doble antes que anonimizar, aunque ésta última puede ser una buena opción.

- Una vez finalizada la investigación se deben especificar los criterios y la técnica de eliminación profesional de las muestras, así como la duración previsible del almacenaje.
- El responsable del banco o archivo tiene que ser quien se encargue de velar por el cumplimiento de todas las normas.
- El banco ha de disponer de un plan de calidad y del correspondiente programa para garantizar la idoneidad de los diferentes procedimientos que se realicen.

8. *Condiciones de uso de las muestras y de los datos*

- Las muestras se han de utilizar siempre siguiendo los criterios que condicionaron el almacenaje.
- El protocolo de funcionamiento tiene que establecerlo, preferentemente, un comité de expertos del centro y tiene que ser aceptado por el comité de ética del centro.
- En caso de uso de muestras diferentes de las iniciales, se debe solicitar la autorización al centro.
- El responsable del banco o archivo tiene que ser quien se encargue de velar por el cumplimiento de todas las normas.

9. *Condiciones de la transferencia con fines académicos o a industrias de la biotecnología*

La complejidad y los problemas que suponen la cesión de muestras y tejidos sobrantes a la industria de la biotecnología con fines de investigación o para obtener productos terapéuticos hacen necesario un tratamiento aparte, que no es el objeto de este documento. Además de la Directiva 2004/23/CE del Parlamento europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y seguridad para la donación, obtención, evaluación, almacenaje y distribución de células y tejidos humanos, hay que recordar lo siguiente:

El tejido humano no puede venderse, pero sí puede donarse. Los patólogos, en el curso de su trabajo, modifican substancialmente los tejidos y los convierten en durables. Puede considerarse que la entidad que ha transformado así el material puede disponer del excedente, teniendo en cuenta que los patólogos y los genetistas mantienen este material con una doble finalidad: en beneficio del mismo enfermo, pero también en beneficio de la sociedad en general.

Si con carácter previo a la extracción de la muestra se sabe que el destino, una vez procesada y anonimizada, será la industria para fines de investigación, debe informarse necesariamente al paciente para que otorgue el consentimiento.

10. Cuestiones específicas de los bancos de ADN

10.1. Peticiones de almacenaje de ADN (*DNA banking*)

Un laboratorio de diagnóstico o un banco de ADN sólo pueden aceptar muestras que provengan de profesionales de la salud y no de individuos o familias sin la mediación de estos profesionales de la salud. Siempre será necesario hacer una evaluación genética.

10.2. Depositantes y depositarios

Los depositantes tienen que conocer:

1. los servicios que el banco puede ofrecerles;
2. la duración del almacenaje;
3. la disposición del ADN al fin del contrato o después de la muerte del depositante;
4. las condiciones para utilizar el ADN para propósitos no demandados por el depositante;
5. los riesgos asociados al almacenaje, como las pérdidas de muestras, y
6. el acuerdo para mantener el contacto entre las dos partes, el depositante y el banco.

10.3. Medidas de seguridad de los bancos de ADN

- La información y las muestras tienen que ser codificadas.
- Tienen que arbitrarse los procedimientos para controlar el acceso.
- Tienen que desarrollarse normativas para la transferencia y conservación de las muestras.

Todo ello va encaminado a la protección de datos personales frente a su destrucción accidental o ilegal, la pérdida accidental, y también contra el acceso no autorizado, alteración, comunicación, o cualquier otra forma de procesamiento. Estas medidas tendrán el nivel apropiado de seguridad, teniendo en cuenta la tecnología actual y la naturaleza sensible de los datos médicos así como la evaluación de riesgos potenciales.

¿Sería conveniente —como se ha hecho en Austria— que hubiera una ley específica para el almacenaje y utilización de la información genética?

10.4. Asegurar la calidad de los bancos de ADN

Antes de que se recojan las muestras, tienen que haberse diseñado los mecanismos para asegurar la confidencialidad de la información genética y la conservación a largo plazo del material genético. Una normativa estricta tiene que aplicarse para estas muestras en todos los aspectos, incluyendo el sistema de almacenaje, codificación y registro, aparte de:

- Coordinación por parte de investigadores experimentados.
- Personal cualificado para hacer el análisis.
- Almacenaje que utilice sistemas modernos.
- Evaluación de la validez de los resultados obtenidos.

10.5. Consideraciones sobre el marco jurídico de los bancos de ADN

Actualmente en España hay más de 30 laboratorios que realizan análisis de ADN para los forenses o la investigación policial, y cada uno tiene una base de datos propia con unas reglas sobre el acceso y la confidencialidad. El Instituto Toxicológico Nacional calcula que entre todos los laboratorios se guardan más de 50.000 perfiles genéticos. Este Instituto realiza anualmente inspecciones en los laboratorios para garantizar la calidad de los datos. Aparte de los campos propios de la medicina legal, los bancos de ADN asociados a una base de datos permitirán, a medio plazo, disponer de estudios y muestras sobre cómo los factores genéticos influyen en el desarrollo y la aparición de determinadas enfermedades con amplia incidencia en la población. Facilitarán la investigación científica en el campo de la salud humana y el diseño de fármacos ajustados al perfil genético de los diferentes grupos de población. La información y las muestras almacenadas conducirán, en última instancia, al diseño de pruebas de diagnóstico y terapias para prevenir muchas enfermedades que se manifiestan en la edad adulta.

Desde un punto de vista jurídico, para conocer el proceso de obtención de muestras y datos, el almacenaje, la gestión y la explotación posterior, es necesario analizar los aspectos siguientes:

A) El derecho del paciente a estar informado.

El derecho a la información clínica está íntimamente unido al consentimiento que el paciente tiene que dar ante determinados actos médicos. En este sentido, es necesario que el paciente autorice al médico para que actúe sobre su cuerpo, debiendo estar la autorización suficientemente informada, ya que el consentimiento prestado sin información o por error resulta nulo de acuerdo con lo que dispone el artículo 1265 del Código Civil.

Este derecho a la información se regula en la Ley catalana 21/2000, sobre los derechos de información concerniente a la salud y la autonomía del paciente, y la documentación clínica, y su versión a nivel estatal, la Ley 41/2002, que establecen que la información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales y será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades para ayudarle a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.

Para cumplir no ya con la letra de los preceptos legales que lo exigen (artículo 10.6 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, general de sanidad, y las mencionadas leyes 21/2000 y 41/2002), sino con su espíritu y finalidad, es necesario que el paciente esté en disposición de conocer todos aquellos datos que pudieran tener incidencia en el ejercicio de su libre elección de opciones, con conocimiento de causa, con la forma adecuada de acuerdo a sus circunstancias.

El artículo 10 de la Ley general de sanidad define el consentimiento informado como "la aceptación por parte de un enfermo, con capacidad o competencia para implicarse libremente en la decisión de un procedimiento, diagnóstico o terapéutico, determinado". Sin embargo, existe un vacío legal con relación a su obtención para incorporar material biológico humano a un banco de ADN.

En el derecho español se regula el consentimiento para la extracción de material biológico humano en el Real decreto 411/1996, que exige que el donante previamente haya sido informado de las consecuencias de su decisión y otorgue el consentimiento de forma expresa, libre, consciente y desinteresada. Sin embargo, están excluidos de la regulación de esta norma el material biológico de origen humano no consistente en tejidos ni destinado a finalidades terapéuticas y, específicamente, el material genético utilizado en la realización de análisis y en investigación. De hecho, están expresamente excluidos:

- a. La mera obtención de sustancias o tejidos humanos con la finalidad exclusiva de realizar estudios y análisis clínicos.
- b. Los productos que incorporen una sustancia de origen humano (por ejemplo, ADN) que a causa del tratamiento de que ha sido objeto haya perdido la organización celular y la estructura que caracteriza al tejido humano.

Es decir, una vez extraído el material genético del tejido del sujeto —después de tener el consentimiento— queda fuera de regulación del Real decreto el uso de esta información genética y remite la utilización de tejidos humanos para la investigación a las Normas sobre los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos de la investigación biomédica.

Las Normas sobre los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos de la investigación biomédica recomiendan que la autorización para la toma de muestras o

tejidos del paciente por los equipos clínicos esté firmada por la persona a quien se haya extraído la muestra, se identifique a la persona que la haya tomado y el método utilizado para la recogida. También sería necesario informar al paciente, siempre que fuera posible, de los usos a los que pueda destinarse la muestra extraída de material biológico (comerciales, de investigación o docentes).

En cualquier caso, al no existir una regulación específica en el derecho español sobre la extracción de material genético de tejidos, el análisis, almacenaje, gestión y la divulgación posterior o utilización comercial de la información genética obtenida —la cual, después de la investigación correspondiente, puede incorporarse a productos de diagnóstico o terapéuticos—, resultan de aplicación las normas contenidas en las leyes ya mencionadas 21/2000 y 41/2002, que establecen como principios básicos:

- Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el *consentimiento libre y voluntario* del afectado, una vez recibida la debida información. Por regla general, el consentimiento será verbal, excepto en los supuestos de intervención quirúrgica, procedimientos de diagnóstico y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.
- Respeto a la *intimidad* del paciente y al carácter confidencial de los datos referentes a la salud.

Por todo lo anterior, al tomar una muestra de tejido destinada al análisis genético, investigación y otros usos permitidos, además de tener en cuenta las circunstancias personales del paciente —mayoría o minoría de edad o incapacidad— es necesario:

- Obtener una *autorización* escrita de la persona sobre la finalidad y uso o usos permitidos del material genético de acuerdo con la legislación aplicable.
- Facilitarle verbalmente y documentalmente *información exhaustiva* sobre la finalidad de la muestra, los usos potenciales del material biológico, los derechos que le asisten y las consecuencias e implicaciones de su decisión.
- Garantizar el respeto a los *derechos fundamentales* de la persona.
- Garantizar la *protección* de los datos de la persona de acuerdo con lo que establece la legislación sobre protección de datos personales.

Resultan también de interés las recomendaciones del derecho europeo establecidas por la European Society of Human Genetics Public and Professional Policy Committee —*Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research: Informed Consent, Confidentiality Quality Issues, Ownership, Return of Benefits*— y el derecho de los

Estados Unidos —recogido principalmente en *The Genetic Privacy Act*, Normas *ELSI* y en una serie de directrices o recomendaciones elaboradas por The National Human Genome Research Institute y The American Society of Human Genetics Statement on Informed Consent for Genetic Research: *DNA Banking and DNA Analysis: Points to consider, The Use of Human Subjects in Large-Scale DNA Sequencing*— que establecen la obligatoriedad de la obtención del consentimiento o autorización previa y la información del paciente o donante para la toma, análisis, almacenaje y comercialización de muestras, identificadas o identificables, de su ADN.

B) El derecho a la intimidad

El derecho a la intimidad y confidencialidad de los datos está previsto también en las mencionadas leyes 21/2000 y 41/2002, que establecen que el acceso a la historia clínica con finalidades judiciales, epidemiológicas, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por la Ley orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal y por la Ley 14/1986, general de sanidad, y otras normas de aplicación en cada caso.

En la LOPD se protegen los datos de carácter personal, es decir, *cualquier información que concierne a personas físicas identificadas o identificables*. En este sentido, la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre, relativa a la protección de las personas físicas con respecto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, define "identificable" como: *toda persona cuya identidad pueda determinarse, directa o indirectamente, en particular mediante un número de identificación o uno o diversos elementos específicos, característicos de su identidad física, fisiológica, psíquica, económica, cultural o social*. Los datos personales tienen que estar registrados en un soporte físico, informatizado o no.

No resulta de aplicación la legislación sobre protección de datos de carácter personal cuando:

- No pueda determinarse, directamente o indirectamente, la identidad de la persona a la cual corresponden los datos porque se hayan obtenido de forma anónima o porque se haya producido la disociación de los datos de la persona a quien correspondan.
- Los datos sirvan para finalidades exclusivamente estadísticas y estén amparados por la legislación estatal o autonómica sobre la función estadística pública.

Clasificación de tipos de muestras y datos genéticos según la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento, la Drug Information Association (DIA) y la Ley de protección de datos de carácter personal (LOPD)

EMEA	PhGx Working Group DIA	LOPD	Vínculo entre identidad del donante y datos genéticos	Accesibilidad de datos identificables por monitorización	Acciones posibles si el donante retira el consentimiento para el estudio	Acceso del paciente a los resultados	Protección de la privacidad del sujeto
Identificadas	Identificables	Datos personales	Sí, directo	Sí	Las muestras pueden ser eliminadas y puede impedirse cualquier otra determinación	Posible	Similar a la que tiene cualquier otro dato de salud contenido en la historia clínica personal
Codificadas simples Dobles	Codificadas Desidentificadas		Sí, indirectamente a través de los códigos	Sí, siguiendo procedimientos establecidos del estudio	Las muestras pueden ser eliminadas e impedir cualquier otra determinación	Posible	La habitual en investigación clínica. Cumple lo establecido en ICH. La descodificación doble ofrece mayor protección que la simple
Disociadas (anonimizadas)	Disociadas (anonimizadas)	Datos no personales	No, se ha eliminado el código de unión entre la identidad y los datos	No	Las muestras y los datos no son identificables. Las muestras no pueden eliminarse una vez se ha roto el vínculo	No es posible	Los datos genéticos no pueden ser vinculados al paciente
Anónimas	Anónimas		No, nunca ha existido	No	Ninguna	No es posible	Completa

Fuente: Julio Rodríguez-Vilanova y col. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). Medicina Clínica. Barcelona 2003. 120 (3); 101-7.

Cuando las muestras y datos de los bancos de ADN se encuadran en la categoría de "codificados/anónimos" porque se reciben disociados mediante un código que no permite el acceso al desciframiento para la identificación de los pacientes —no hay una identificación directa entre los datos y muestras obtenidos por el banco y el paciente—, no resulta de aplicación la LOPD al banco de ADN y, en consecuencia:

- El paciente no tiene derecho a hacer que se retiren sus muestras, por la imposibilidad de su identificación, ni tampoco a posibles derechos sobre la explotación del banco.
- El derecho a la intimidad del paciente y a la protección de sus datos personales alcanza su grado máximo de protección ante la inexistencia de cualquier vínculo que permita determinar, directa o indirectamente, los excedentes y datos con el paciente.

También hay que tener en cuenta la Recomendación núm R (97) 5, de 13 de febrero de 1997, del Comité de Ministros del Consejo de Europa, sobre protección de datos médicos, que establece que “un individuo no se considerará 'identificable' si la identificación requiere una cantidad de tiempo y de medios no razonables. En los casos en los cuales el individuo no sea identificable, los datos son denominados anónimos”.

Del conjunto de leyes y recomendaciones podemos concluir que entre la hoja de información y la de consentimiento informado se tienen que reflejar los siguientes aspectos:

- Carácter voluntario del consentimiento para analizar el ADN e incorporar la muestra a un banco de ADN.
- Finalidades perseguidas con la toma de muestras y el almacenaje en un banco de ADN.
- Metodología utilizada en la toma de muestras y desarrollo del análisis.
- Información sobre los usos de la muestra y los datos obtenidos, y garantía de cumplimiento de las finalidades para las cuales se da el consentimiento.
- Información que se espera, razonablemente, obtener del análisis del ADN. Beneficios esperados para el donante o para la sociedad.
- Incomodidades y riesgos derivados de la toma de muestras y su desarrollo.
- Personas que tendrán acceso a los datos y la forma en que se mantendrá la confidencialidad. Protección de los datos y muestras por las mencionadas normas.
- Protección de los datos personales mediante un procedimiento de disociación consistente en la doble codificación de las muestras y datos asociados.
- Investigador responsable de la toma de la muestra, de informar al sujeto y de responder a sus dudas y preguntas, y de cómo ponerse en contacto con él.
- Posibilidad de inspeccionar la información derivada de los análisis.

- Derecho a pedir que se elimine la muestra.
- Implicaciones para los familiares de los datos obtenidos.
- Identificación de las instalaciones donde se almacenará la muestra.
- Descripción de todos los usos que se darán a la muestra, incluidos los comerciales o de investigación.
- Inexistencia de derechos económicos para el paciente.
- Titularidad de la propiedad intelectual.

Finalmente, hay que señalar que tanto las normas americanas como las recomendaciones europeas —entre las cuales debe incluirse *The future directions of human genome research in Europe*, de la Human Genome Organization (HUGO)— señalan que con independencia de la titularidad de los bancos y de si reciben o no las muestras disociadas, éstos tienen que someterse a evaluación externa sobre sus actuaciones por parte de comités de ética y que la autorización y inspección de su actividad la debería realizar un organismo público que hiciera énfasis en las medidas de seguridad, el mantenimiento de la confidencialidad, la existencia de autorizaciones de los donantes mediante el consentimiento informado sobre el almacenaje de las muestras, y el cumplimiento de los principios éticos, legales y sociales en la utilización de las muestras y ADN.

La HUGO también recomienda que únicamente se permita la explotación comercial o con fines de investigación de las muestras y datos sobre los cuales haya constancia de autorización expresa del donante de su utilización para estas finalidades.

11. *Recomendaciones*

- Urgir el inventario de bancos de tejidos humanos que hay en Cataluña, con independencia de su titularidad jurídica y finalidad.
- Estudiar la posibilidad de regular mediante una normativa legal la protección rigurosa de los datos genéticos individuales y el acceso a los resultados de análisis genéticos que despliegue las directivas europeas que hay actualmente.
- Recomendar a todos los profesionales e instituciones que trabajan con muestras biológicas que no tienen una finalidad terapéutica que consulten a los comités de ética asistencial, los comités éticos de investigación clínica, o bien al Comité de Bioética de Cataluña, ante situaciones concretas, teniendo en cuenta la imposibilidad de que la legislación pueda llegar nunca a prever toda la casuística derivada de los avances científicos y tecnológicos.
- Promover foros de debate interdisciplinario e interinstitucional que planteen y gestionen propuestas éticas, pautas de actuación y protocolos ante problemas concretos.
- Promover la formación y el reconocimiento específico de los profesionales que tienen que estar a cargo de los bancos o depósitos de muestras biológicas, definiendo cuáles son las responsabilidades de estos profesionales y los derechos y las obligaciones que tienen en la custodia y cesión de muestras y datos.
- Promover la elaboración por parte de las instituciones de normas de procedimientos, protocolos o recomendaciones para la gestión de los bancos o depósitos de muestras biológicas, que deberían incluir aspectos técnicos —que garanticen la viabilidad de las muestras— jurídicos, éticos y de gestión de datos. Estas recomendaciones, guías o protocolos tienen que prever la evaluación de su cumplimiento así como su revisión periódica.
- Con el fin de valorar y conocer el destino y el uso que se da a las muestras biológicas de estos bancos sería conveniente instaurar mecanismos de evaluación externa.
- En los casos en que se promueva la investigación a partir de células o tejido de origen humano (embrionario, fetal o adulto), ésta tendría que realizarse de acuerdo con los criterios de no comercialización y no patentabilidad de que disfrutaban el resto de tejidos y órganos humanos que se utilizan para la investigación y para los trasplantes. De esta manera se evitará que se generen intereses comerciales entorno al ser humano, sus órganos, tejidos y células, y se conseguirá que los beneficios de la investigación queden al alcance de cualquier persona o investigador.

- Tendrían que preverse mecanismos de consulta pública cuando se plantee la posibilidad de utilizar muestras o datos de poblaciones que no han dado el consentimiento explícito para realizar estudios que planteen dilemas éticos.
- El comité ético de investigación clínica (CEIC), en el que recae la valoración de la idoneidad de la investigación y el seguimiento posterior de ésta, tiene que realizar una encuesta sobre el banco o bancos de muestras de tejidos implicados en la custodia de las muestras objeto de la investigación y exigir la acreditación, ya sea ante la institución o ante la Administración sanitaria.
- En todas las hojas de consentimiento informado debe quedar claro si la persona donante de la muestra o tejido quiere tener acceso al resultado de las pruebas diagnósticas que se obtengan, y también qué otras personas pueden tener acceso.
- En el caso de que una persona que haya dado el consentimiento para entrar en un estudio de investigación decida abandonarlo, el responsable del archivo y el del banco serán quienes tendrán que garantizar la custodia y el acceso a las muestras y a los datos.

Anexos

- En el primer anexo se presentan diferentes modelos de consentimiento informado con el objetivo de que sirvan de referencia en el momento en que los profesionales quieran diseñar uno.
 - El primero es un modelo en que, con motivo de una intervención, se prevé la posibilidad de obtener un tejido y conservarlo con diferentes probabilidades (modificado a partir de un modelo de la OCATT).
 - En el segundo caso, donde está más claramente establecida la finalidad de la muestra que se obtendrá, se presenta un modelo de hoja de información al paciente juntamente con el modelo de consentimiento.
 - El tercer modelo presenta la obtención del consentimiento de un tutor o responsable legal de un menor al que se le realiza un análisis metabólico o genético (modificado a partir de un modelo del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona).
- El segundo anexo es un modelo de encuesta de bancos de muestras biológicas que puede ser de utilidad para declarar ante los CEIC y la dirección del centro las diferentes colecciones y muestras que no están acreditadas (a partir de un modelo elaborado por el CEIC del Hospital de Bellvitge).
- Finalmente, el tercer anexo recoge los resultados más relevantes de la encuesta piloto sobre colecciones de muestras biológicas realizadas en cinco centros hospitalarios de Cataluña.

Anexo I

Consentimiento informado para la cesión y almacenaje de las muestras biológicas obtenidas con finalidad diagnóstica y/o terapéutica y destinadas a investigación

Está prevista próximamente una intervención durante la cual se prevé que tengan que obtenerse muestras biológicas de células y tejidos de su organismo con el fin de realizar los estudios de investigación necesarios para conocer algo más sobre su enfermedad.

Una vez conocidos los resultados de las pruebas realizadas con el material biológico, se le informará de los resultados y éstos se incluirán en su historia clínica.

Finalizado el estudio, estas células y tejidos pueden ser destruidos o cedidos a la institución y almacenados para poder ser utilizados en investigaciones posteriores. En el caso de que decida ceder el material biológico obtenido para poder realizar otro tipo de investigación, **sus datos serán codificados a fin de mantener la confidencialidad en su utilización**, tal como prevé la legislación vigente.

Le pedimos que firme esta hoja en señal de consentimiento para que las células y tejidos sean:

- 1. Destruídos al finalizar el estudio previsto
- 2. Cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones
- 3. Cedidos y almacenados para futuras investigaciones con posibilidad de que puedan acceder otras instituciones o investigadores

En el caso de aceptar los puntos 2 y 3 del apartado anterior y que estas investigaciones proporcionen datos que le pudieran interesar a usted o a su familia:

- Quiero estar informado
- No quiero estar informado

Manifiesto que he recibido y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre las alternativas existentes con las células y tejidos obtenidos en la intervención y, por lo tanto, autorizo la opción previamente señalada.

Nombre y apellidos del/de la paciente/familiar* Sr./Sra. _____
_____, N° de historia clínica _____

Firma del/de la paciente

Firma del/de la médico que solicita el consentimiento

N° de colegiado/da

_____, _____ de _____ de 200_____

(*) Indique el vínculo _____

CÓDIGO:

Modelo de hoja de información al paciente para estudios genéticos

Proyecto de investigación titulado _____

Investigador principal Dr./a. _____ Servicio _____

Promotor _____

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores genéticos que puedan predisponer en el desarrollo de la _____ que repercuten en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas. En este estudio participan los servicios de _____ del Hospital y _____. Se estima que participen un total de 2.000 pacientes entre todos los hospitales.

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores genéticos relacionados con la _____ podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá un tubo adicional (15 cc) para obtener las muestras de ADN. El ADN es un elemento que está presente en todas sus células, porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de "genes" que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, de piel, etc. Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas desarrollan unas enfermedades y otras no.

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Le pedimos su consentimiento con respecto a los dos puntos siguientes:

1. Para que en el ADN de su sangre se estudien los genes especificados en el estudio _____ que pueden estar involucrados en la enfermedad que padece.

2. Dado que es probable que en un futuro se descubran nuevos genes relacionados con la _____ le solicitamos que autorice al investigador a almacenar su muestra para el estudio de otros genes que puedan descubrirse en el futuro. Si acepta autorizar este almacenaje se eliminarán de la muestra todos los vínculos con su identidad antes de guardarla, y no será posible llegar a conocerla. Esta muestra sólo se utilizará para estudiar genes importantes implicados en la _____. No se realizarán otros estudios.

3. Para que en la mencionada muestra descodificada se realicen otros estudios genéticos de otras patologías diferentes.
 - Puede aceptar que sólo se estudien en su muestra de sangre los genes expresados en el punto 1.
 - Puede aceptar las propuestas de los puntos 1 y 2.
 - Puede aceptar todas las propuestas.
 - Puede decidir no aceptar ninguno.

Si acepta sólo los estudios genéticos descritos en el punto 1, su muestra se destruirá después de completar la prueba.

Si acepta que se guarde esta muestra para futuros estudios como se describe en el punto 2, el investigador garantizará que guardará y utilizará la muestra hasta que ya no quede más ADN en ella. Una vez desvinculada, la muestra no podrá ser destruida, pero tampoco podrá relacionarse con sus datos personales.

Tiene que otorgar su consentimiento informado por escrito, indicando qué parte del estudio genético acepta, y firmar este documento antes de la obtención del ADN.

Si cambia de opinión después de dar sangre para el estudio genético, puede pedir que se destruya su muestra de ADN. Pero si ha aceptado que se guarde la muestra de ADN (punto 2), debe pedir que se destruya su muestra de sangre antes de que acabe el estudio. Cuando finalice el estudio se retirará el vínculo que une la muestra de ADN con su identificación. Una vez se haya destruido este vínculo, no será posible encontrar su muestra y, por lo tanto, no podrá ser destruida.

Al tratarse de un estudio genético, los datos que se obtengan del estudio no le serán comunicados, ni tampoco a su médico, excepto en el caso en el que los hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y no exista una posibilidad

real de mejorar esta condición de salud. Los resultados serán analizados por grupos de investigadores o de expertos. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos genéticos obtenidos del estudio.

Toda información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial. Cada una de las muestras del estudio recibirá un número y el equipo investigador que lleve a cabo el análisis genético no conocerá su identidad. Si le ha dicho a su médico que guarde esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma en un archivo especial seguro, estos documentos no formarán parte de su historia clínica. Su historia clínica no contiene ninguno de los resultados genéticos. Representantes del comité ético de investigación clínica del hospital y de las autoridades sanitarias podrán tener acceso a sus registros médicos con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.

Podrá informarse de los resultados del estudio en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas; sin embargo, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el/la Dr./a. _____ del Departamento de _____
Tel. _____

Modelo de hoja de consentimiento informado para el paciente que interviene en estudios genéticos

Título del estudio _____

Promotor del estudio _____

Investigador/a responsable del estudio: Dr./a. _____

1. (Nombre y apellidos) _____
Declaro bajo mi responsabilidad que he leído la hoja de información sobre el estudio y acepto participar en este estudio genético.
2. Se me ha entregado una copia de la hoja de información al paciente y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio genético y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para hacer preguntas. Todas las preguntas han sido contestadas satisfactoriamente.
3. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mi sangre y mis muestras de ADN con un número codificado.
4. Soy libre de retirarme del estudio genético en cualquier momento por cualquier motivo sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre mi futuro tratamiento médico. Después de esto se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, ésta no podrá relacionarse conmigo, de forma que no podrá destruirse.
5. Entiendo que el objetivo del estudio genético es evaluar la población objeto del estudio y que los resultados no se me comuniquen ni a mí ni a mi médico, excepto en el caso de que estos resultados tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que haya una posibilidad real de mejorar esta condición de salud.

Punto 1. DOY NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio genético en lo que se refiere a la _____ en mi muestra de ADN.

Punto 2. DOY NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de ADN, con desvinculación de la identidad. Ello permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro cuando se tengan más conocimientos sobre los genes relacionados con la _____

Punto 3. DOY NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que en mi muestra de ADN desvinculada se puedan realizar futuros estudios sobre otras enfermedades.

Consiento en participar voluntariamente en el apartado marcado de este estudio genético.

Fecha _____

Firma del/de la paciente

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio genético y sus dos apartados y los riesgos y beneficios potenciales al sujeto de la investigación, cuyo nombre aparece escrito al inicio de esta misma hoja de consentimiento. El sujeto consiente en participar por medio de su firma.

Fecha _____

Firma del investigador o de la persona que proporciona la información y el consentimiento

Poner en letra impresa el nombre del investigador o la persona designada para proporcionar la información.

Consentimiento informado para pruebas metabólicas y/o genéticas

Apellidos _____

Nombre _____

Nº HC _____

Fecha de nacimiento _____

Médico que informa _____ Servicio _____

Persona a quien se informa (DNI) _____

Relación con el paciente _____

Testigo de la información (DNI) _____

Me han informado de que el paciente puede estar afectado o ser portador de un trastorno genético/metabólico hereditario y que el diagnóstico se basa en los resultados de pruebas de laboratorio, las cuales se realizan a partir de muestras biológicas del paciente y de otros familiares cuando sea necesario. Por ello:

Doy el consentimiento para la realización de la prueba _____ al paciente.

SÍ NO

Doy el consentimiento al Hospital _____ para utilizar estas muestras para el proceso diagnóstico en el mismo hospital y/o en otros centros designados por éste, siempre de acuerdo con las normas legales y los principios éticos que garanticen la intimidad y la confidencialidad de la información.

SÍ NO

Doy el consentimiento al Hospital para almacenar, conservar y utilizar las muestras para posibles proyectos de investigación sobre la enfermedad _____ u otras enfermedades genéticas

SÍ NO

Doy el consentimiento al Hospital para que el resultado de las investigaciones realizadas pueda darse a conocer a la comunidad científica, preservando el anonimato del paciente.

SÍ NO

Deseo conocer el resultado de la prueba en relación con la enfermedad del paciente.

SÍ NO

Deseo conocer el resultado en relación con otras enfermedades.

SÍ NO

He sido informado suficientemente y he entendido los riesgos y las posibles complicaciones, tanto de la enfermedad como de las técnicas necesarias para el control y tratamiento. He comprendido el contenido de este documento y acepto las medidas específicamente señaladas.

Firma del/de la médico

Firma del/de la paciente o persona responsable

Firma del testimonio

_____ , _____ de _____ de 200 _____

Anexo II

Modelo de encuesta sobre bancos de muestras biológicas para la acreditación ante el CEIC y la dirección del centro

(Tejidos, tumores, ADN o cualquier otro tipo de muestras biológicas)

1. Denominación (tipo de banco de muestras biológicas)

2. Año de creación del banco:

3. Ubicación del banco

4. Responsable del banco

Nombre _____

Servicio _____

Tel. _____ C/e _____

5. Tipo de muestras conservadas y procedimiento de obtención

6. Procedimiento de identificación de las muestras y protección de la confidencialidad (marcar lo que proceda):

Código desidentificador de acceso restringido

Muestras anonimizadas

Otros (explicar)

7. Tipo de archivo de datos sobre las muestras

Informatizado Manual

8. ¿El archivo de datos cumple la Ley de protección de datos vigente?

SÍ NO

9. Tipo de datos incluidos en el archivo

10. ¿Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes para la cesión de las muestras con finalidades de investigación?

SÍ

NO

Indicar los motivos por los cuales no se ha obtenido

11. En caso de que se haya obtenido el consentimiento informado, **adjuntar el modelo de hoja de información al paciente y la hoja de consentimiento informado que se ha utilizado** para la evaluación y ratificación por el CEIC.

Se adjunta SÍ NO

12. Si hasta este momento no se ha obtenido el consentimiento informado, **adjuntar una propuesta de modelo de hoja de información al paciente y hoja de consentimiento informado que tendrá que utilizarse a partir de ahora** para la evaluación y aprobación por el CEIC.

Se adjunta SÍ NO

Firma del Dr./a. _____ Fecha _____

(Firma del/de la responsable del banco de tejidos y/o tumores)

Remitir la encuesta rellena al/a la presidente/a del CEIC

Anexo III

Resultados más relevantes de la encuesta piloto sobre colecciones de muestras biológicas realizada en cinco centros hospitalarios de Cataluña

- Todos los centros salvo uno señalan que hay una persona o comité encargados específicamente del seguimiento de las colecciones.
- A la pregunta de si es posible que esta persona o comité no conozca todas las colecciones que hay en el centro se responde que no en dos ocasiones, sí en una y en dos no se contesta.
- Tres centros responden que la dirección ha hecho un esfuerzo para conocer las colecciones que hay en el centro. El esfuerzo ha consistido en designar a un responsable o contactar con los diferentes responsables de investigación.
- En lo que concierne al procesamiento de las muestras, tres centros responden que hacen procesamientos rutinarios (i.e. centrifugación, parafina), cuatro responden que se someten a protocolos de criopreservación, cuatro hacen extracción de ADN, tres hacen extracción de ARN y dos hacen extracción de proteínas.
- En cuatro casos la temperatura de almacenaje es de -80°C y un centro señala que hace mantenimiento de muestras a 4° y -150°C .
- Respecto a las medidas de seguridad, dos centros dicen tener conexión a dos redes eléctricas, tres tienen conexión a un grupo electrógeno, ninguno tiene conexión a un depósito de seguridad de N_2 líquido, dos tienen conexión a un depósito de CO_2 , dos tienen alarmas conectadas al servicio de seguridad y tres tienen alarmas a un pasadizo donde hacen rondas los servicios de seguridad.
- En dos centros hay un área reservada específica para este uso, en tres el área o congelador tiene acceso restringido, en dos el área o congelador se cierra con cerradura. Tres centros disponen de un protocolo de acceso.
- En tres centros hay constancia de que las colecciones están inventariadas y en cuatro hay una base de datos de la colección. En dos centros estas bases de datos están registradas según la ley de protección de datos.
- En tres centros se responde que las colecciones están unidas a una base de datos clínicos que, al mismo tiempo, están registrados. En todos los casos estas bases tienen código de acceso restringido.
- En todos los centros se hace actividad científica continuada con el material coleccionado; sólo un centro dice que las colecciones son de uso exclusivo del centro, todos dicen estar abiertos a colaboraciones de otros centros y en tres casos están abiertos a colaboraciones con la industria.

- La actividad se divulga habitualmente por medio de artículos científicos en todos los casos y por medio de la memoria del centro en dos casos. La divulgación en todos los casos se hace de acuerdo con el investigador o investigadores responsable/s que siempre están tutelados por algún comité.
- En dos casos la institución financia el mantenimiento de las colecciones de forma directa, y en tres de forma indirecta.
- Siempre se pide consentimiento informado. En tres casos es específico para almacenaje e investigación, y se hace referencia explícita al análisis de ácidos nucleicos también en tres casos. Se responde en todos los casos que el CI es fácilmente localizable para ser consultado o auditado.
- Dos centros responden que las muestras son anonimizadas, tres responden que el código cumple la Ley de protección de datos. Sólo en un caso hay protocolos de confidencialidad firmados por los usuarios de las bases de datos.
- Siempre se dice que hay un responsable de la colección, aunque sólo es reconocido por la dirección en tres centros, y también en tres ocasiones este responsable debe responder ante un comité.

Obras de referencia

- 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Bruselas, 2004.
- Code of Practice for Tissue Banks providing tissues of human origin for therapeutic purposes. Department of Health. Londres, 2001.
- Asociación Española de Derecho Farmacéutico. Confidencialidad en la práctica psiquiátrica. Guía breve. Madrid, 2002.
- Avis n 77. Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: "biobanques", "biothèques". CCNE. París, 20 de marzo de 2003.
- Code for Proper Secondary Use of Human Tissue in the Netherlands. Dutch Federation of Medical Scientific Societies. Rotterdam, enero de 2003.
- Consensus Statement of Recommended Policies for Uses of Human Tissue in Research Education and Quality Control. Published by the Royal College of Pathologists. Londres, 1999.
- Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research: Informed Consent, Confidentiality Quality Issues, Ownership, Return of Benefits. A professional Perspective. Noviembre de 2002.
- De Álava E, Fernández PL, Morente MM, con la colaboración de Abad M, Astudillo A y Sola JJ. Documento de consenso sobre la "red temática de investigación cooperativa en centros de cáncer" (RTICC). Mayo de 2003.
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento europeo y del Consejo, de 4 de abril, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

- Directiva 2004/23/CE del Parlamento europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenaje y la distribución de células y tejidos humanos.
- DNA Banking and DNA Analysis: Points to Consider. Ad Hoc Committee on DNA Technology, American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet 1988; 42(5): 781-3.
- Esquisse Revisée de la déclaration internationale sur les donnes génétiques humaines. International Bioethics Committee (ICB). UNESCO. París, 22 de enero de 2003.
- Human Tissue Act. 21 de octubre de 2002. Dep. HHW, USA.
- Kennet, Wayland [ed]. Parliaments and Screening. Ethical and social problems arising from testing and screening for HIV and genetic disease. John Libbey & Company Ltd. Londres, París, Roma, 1995.
- Knoppers, BM [ed.]. Human DNA: law and policy: International and comparative perspectives/The Hague: Kluwer Law International, 1999. 455 p. 224.
- Ley 21/2000, de 29 de diciembre, sobre los derechos de información concerniente a la salud y la autonomía del paciente, y la documentación clínica (DOGC núm. 330, de 11 de enero de 2001).
- Real decreto 223/2004, de 6 de febrero (BOE de 7 de febrero), que regula los ensayos clínicos con medicamentos.
- Rodríguez-Vilanueva J y col. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). Med Clin 2003; 120(3): 101-7.
- Statement on Informed Consent for Genetic Research. ASHG REPORT. The American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet 1996. 59: 471-4.
- The future directions of human genome research in Europe. Florence strategy meeting, 1999.

- The Genetic Privacy Act. Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled.
- The Human Tissue Bill Comments from The Royal College of Pathologists. Londres, diciembre de 2003.

