



Artículo especial

Biobancos y utilización de muestras de origen humano en investigación quirúrgica. Marco normativo actual

María Concepción Martín Arribas^{a,*} y Javier Arias Díaz^b

^a Comité de Ética de Investigación y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^b Departamento de Cirugía, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de junio de 2010

Aceptado el 30 de julio de 2010

On-line el 21 de enero de 2011

Palabras clave:

Biobancos

Investigación

Bioética

Consentimiento informado

Legislación

RESUMEN

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por el desarrollo de colecciones de muestras biológicas y biobancos que faciliten a los investigadores el acceso a muestras de calidad y a sus datos clínico-epidemiológicos asociados. Así, los biobancos se han convertido en plataformas tecnológicas indispensables para el desarrollo de la investigación tanto básica como clínica.

Las propiedades de la muestra biológica como soporte de información personal y familiar requieren que sean tratadas de acuerdo a nuevos estándares éticos. Por ello, la Ley de Investigación Biomédica dota de un novedoso marco normativo al proceso de obtención de las muestras y a su almacenamiento con fines de investigación, donde el consentimiento del sujeto fuente, la protección de datos, el informe favorable de un comité de ética de la investigación, la contratación de un seguro previo ante posibles efectos adversos, y los requisitos de calidad y seguridad en el tratamiento y gestión de estos materiales son elementos clave.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biobanks and use of samples of human origin for surgical research. Current regulatory framework

A B S T R A C T

In recent years, there has been a growing interest in the development of biological samples and biobanks that make it easier for investigators to have access to quality samples and their associated clinical and epidemiological data. Thus, biobanks have become indispensable technological platforms for the development of both basic and clinical research.

The properties of the biological sample as a support medium of personal and family information require that they are treated in accordance with new ethical standards. For this reason, the Law on Biomedical Research, provides a new regulatory framework in the process of obtaining samples and their storage for research purposes, where the consent of the source subject, data protection, the favourable opinion of a Research Ethics Committee, the prior taking out of an insurance policy against possible adverse effects, and the quality

Keywords:

Biobanks

Research

Bioethics

Informed consent

Legislation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: comartin@isciii.es (M.C. Martín Arribas).

0009-739X/\$ - see front matter © 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2010.07.014

and safety requirements in the handling and management of these materials are key elements.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Existe acuerdo unánime en que para lograr una investigación biomédica de excelencia es imprescindible el uso de muestras y datos procedentes de seres humanos. El motivo es que dicha investigación se está enfocando cada vez más a probar hipótesis a través de estudios *in vitro* realizados sobre muestras humanas¹. Así, la descripción de numerosas entidades clínico-patológicas ha sido posible gracias al análisis de muestras clínicas almacenadas en los servicios de anatomía patológica de los hospitales, con un impacto directo sobre la salud y supervivencia de miles de pacientes. Por tanto, facilitar el acceso a muestras de alta calidad, así como a los datos clínicos y sociodemográficos asociados constituye una de los aspectos claves para el desarrollo de la investigación traslacional^{2,3}.

Si bien lo anterior ha contribuido a generar un interés creciente por el desarrollo de colecciones de muestras y biobancos en los últimos 15 años, el empleo de muestras humanas con fines de investigación, si se llevase a cabo de forma inadecuada, podría plantear problemas éticos de gran relevancia. Los avances en la biología molecular y el desarrollo de nuevas tecnologías han facilitado enormemente el acceso a la información genética y, hoy en día, las muestras biológicas se conciben como un soporte de datos biológicos que determinan el estado de salud o la predisposición a ciertas enfermedades, no sólo del sujeto fuente de la información sino también de sus familiares cercanos. Por tanto, los principios generales de protección de datos de carácter personal deben aplicarse tanto a la utilización como al intercambio de muestras⁴.

En nuestro país existe abundante normativa sobre investigación biomédica, aunque afecta fundamentalmente a los ensayos clínicos con medicamentos, remontándose ya al año 1978 la publicación del real decreto por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales⁵. Sin embargo, la regulación de todo lo concerniente a la obtención, almacenamiento y uso en investigación de muestras humanas había sido comparativamente muy escasa hasta el año 2007, en que entró en vigor la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB)⁶, que en parte pretendía cubrir el déficit previamente señalado.

Marco normativo preexistente

La normativa fundamental vigente en España, relativa a la utilización de muestras biológicas de origen humano y a sus datos asociados es la siguiente: el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina⁷, la Ley Orgánica 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal⁸; y la Ley 41/2002, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente

y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica⁹.

También existen directrices internacionales, de carácter no vinculante, que hacen referencia a la investigación en humanos, principalmente la Declaración de Helsinki VI¹⁰ y las Directrices CIOMS 2002¹¹, así como la Declaración de la UNESCO, que en su preámbulo reconoce que, para su progreso, la sociedad necesita hacer investigación en seres humanos y utilizar materiales biológicos procedentes de los mismos¹².

Aunque el almacenamiento de muestras biológicas con fines de investigación se viene llevando a cabo desde antiguo, tanto en laboratorios como en hospitales, el concepto de biobanco es sin embargo muy reciente. La regulación sobre biobancos comienza en Europa en el año 2000 con la aprobación del Act on Biobanks en Islandia y a partir de esa fecha varios países de nuestro entorno han adoptado normativas al respecto^{13,14}. También, numerosos comités nacionales de bioética y algunos organismos internacionales han generado recomendaciones o guías de consenso relacionados con las colecciones de muestras biológicas y los biobancos¹⁵⁻¹⁸.

El desarrollo normativo español viene marcado en gran medida por la trasposición a nuestra legislación de las directivas aprobadas por el Parlamento Europeo y el Consejo¹⁹. Hasta la aprobación de la LIB no existía una normativa específica aplicable a la obtención, y uso de muestras biológicas con fines de investigación científica, aunque sí se hallaban contemplados algunos bancos de muestras de origen humano, como el Banco Nacional de ADN o el Banco Nacional de Líneas Celulares^{20,21}.

La Ley de Investigación Biomédica

En relación con el almacenamiento y uso de las muestras, la LIB introdujo un importante conjunto de novedades. En primer lugar, establece el requisito indispensable del consentimiento del sujeto, previo a cualquier extracción de muestra para su uso en investigación, así como para el almacenamiento y eventual uso futuro de la misma. Además, requiere el informe favorable de un comité de ética de la investigación (CEI) para todos los estudios que impliquen el uso de muestras biológicas humanas o sus datos asociados, e introduce la necesidad del aseguramiento previo para los posibles daños que pudieran sufrir los sujetos participantes en los estudios cuando se trate de procedimientos invasivos. Por otro lado, adopta el principio de gratuidad en todo el proceso de donación, almacenamiento, cesión y utilización de muestras, tanto para los sujetos fuente como para los depositarios, y establece la necesidad de fijar estándares de calidad y seguridad en el tratamiento y gestión de las mismas. Mención especial merece la creación de la figura del biobanco para investigación biomédica, que trataremos más adelante.

Procedimientos invasivos y aseguramiento del daño

La LIB considera procedimiento invasivo «toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado». Se parte del principio general de que la investigación no deberá generar para el participante riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales esperados. En el caso de representar alguno, el riesgo y las molestias serán mínimos para dicho sujeto, a juicio del CEI que deba evaluar el proyecto de investigación, que deberá hacer una ponderación caso por caso de la relación riesgo/beneficio.

Como se ha señalado anteriormente, y dentro del carácter garantista que preside toda la LIB, los estudios que impliquen procedimientos invasivos en seres humanos requerirán, además del cumplimiento de los requisitos exigidos a cualquier proyecto, la previsión del aseguramiento de los posibles efectos adversos o daño imprevisto que pudieran acontecer en el curso de la investigación.

En este punto, la LIB hace referencia al RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos²², de manera que, salvo prueba de lo contrario, se entenderá que los acontecimientos imprevistos que afecten negativamente a la salud del sujeto participante en la investigación, ya sea durante la realización del proyecto como en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. De las responsabilidades derivadas de los daños, aunque no medie culpa, responderán solidariamente el promotor, el investigador principal y el centro. Se produce, por tanto, lo que se denomina jurídicamente como inversión de la carga de la prueba, es decir, le corresponde al demandado demostrar que los daños no se han producido como consecuencia de la investigación, lo cual podría resultar bastante complicado para el investigador.

Desde el punto de vista práctico, es importante sin embargo tener muy en cuenta la finalidad primaria del procedimiento de obtención de muestra. Si dicha finalidad fuese diagnóstica o terapéutica, no sería procedente considerar que dicho procedimiento invasivo se ha llevado a cabo con fines exclusivos de investigación, quedando por tanto exento de gran parte de la problemática ético-legal expuesta. Por ello, podría ser una buena idea el aprovechar, por ejemplo, la extracción de sangre en el contexto de otros motivos asistenciales, para obtener la muestra destinada a investigación, evitándonos de este modo gastos directos y potenciales conflictos.

Consentimiento informado

La obtención y utilización de muestras que se vayan a utilizar con fines de investigación, se vayan a almacenar anónimas o codificadas, o cuyo destino sea el almacenamiento en una colección o biobanco, requiere del consentimiento previo del sujeto específico para la finalidad, una vez recibida la información adecuada.

El proceso de obtención del consentimiento informado se expresa en un documento compuesto por el formulario y la hoja de información, en páginas numeradas de forma

correlativa. Dicho documento debe incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- 1) La finalidad y objetivos del proyecto de investigación;
- 2) El procedimiento y los posibles inconvenientes asociados a la obtención de la muestra;
- 3) La identidad del investigador y del responsable de la colección o del biobanco;
- 4) El derecho del individuo a expresar sus deseos en relación al consentimiento para usos futuros de las muestras, incluida la cesión a otros investigadores de las muestra y/o de los datos asociados y, en su caso, las condiciones de dicha cesión;
- 5) Las garantías para el mantenimiento de la confidencialidad de la información obtenida;
- 6) El derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento, así como sus derechos de oposición, de rectificación y de cancelación de sus datos de acuerdo a la legislación vigente;
- 7) El derecho a decidir si desea o no recibir información de los resultados de la investigación que le conciernan y, en caso afirmativo, quién, cuándo y de qué manera se le informará;
- 8) Los beneficios esperados de su participación en la investigación (para él y su familia, si los hubiera, para la ciencia o el sistema sanitario);
- 9) Las medidas tomadas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún efecto adverso o daño imprevisto.

Si se prevé incorporar la muestra a un biobanco o colección se debería informar igualmente de los siguientes puntos:

- 1) El biobanco o institución que custodiará la colección;
- 2) La finalidad y objetivos de la colección o del biobanco donde se vaya a almacenar;
- 3) La posibilidad de beneficio comercial derivado del material biológico o los resultados de la investigación sin que el sujeto fuente reciba compensación económica alguna.

En el proceso de toma de muestras deberá contemplarse de forma independiente el consentimiento para la realización del acto quirúrgico y/o la toma de muestra para el diagnóstico, del consentimiento para su uso en investigación. Es posible que el paciente consienta para la obtención de una muestra con fines diagnósticos, pero no para investigación, en cuyo caso el excedente de la muestra se destruiría, a excepción de la previsión de muestra requerida para permitir posibles revisiones futuras del diagnóstico.

En el caso de muestras históricas, previas a la LIB, que se obtuvieron con una finalidad distinta a la investigación, deberán anonimarse de modo previo a su uso en investigación, lo que supone la destrucción de todo vínculo o código que las asocie al sujeto fuente. En los casos en que la investigación requiera el mantenimiento del vínculo, la LIB establece que podrán utilizarse sin consentimiento muestras codificadas o identificadas en investigación de forma excepcional, cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable y previo dictamen favorable del comité de ética de la investigación correspondiente.

La donación de muestras en menores y personas incapaces de consentir

En estos casos el consentimiento debe ser otorgado por los representantes legales y la donación de tejidos o muestras con fines de investigación podría realizarse únicamente cuando los resultados de la investigación puedan producir un beneficio directo sobre la salud del participante. La LIB hace referencia aquí a la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y establece un mayor nivel de garantías al exigir además que se ponga en conocimiento del ministerio fiscal toda autorización relativa a investigaciones llevadas a cabo en menores de edad.

Comités de ética de la investigación

La creación de los CEI introduce una importante modificación del régimen de estos órganos colegiados. Hasta la aprobación de la LIB la evaluación ética correspondía fundamentalmente a los comités éticos de investigación clínica (CEIC). La LIB incluye en el ámbito de actuación de los CEI la evaluación ética de toda investigación que implique a humanos, a sus muestras biológicas o a datos de carácter personal.

En relación con el uso de muestras en investigación, les corresponde a los CEI garantizar que:

- Se cuenta con el consentimiento previo del sujeto fuente.
- En el uso de muestras recogidas antes de la entrada en vigor de la LIB se ha buscado la mejor alternativa para facilitar la investigación sin que los derechos de los sujetos fuente se vean vulnerados.
- El uso de muestras procedentes de archivos diagnósticos para investigación no compromete el derecho a la salud de los sujetos fuente.
- Se han establecido las medidas adecuadas para garantizar la confidencialidad de la información asociada y la privacidad del participante en la investigación.
- Se han tomado las medidas adecuadas para asegurar posibles daños imprevistos.
- En la medida de lo posible, realizará un seguimiento del proyecto a través de los correspondientes informes de progreso y final y realizará una evaluación de las incidencias con posible repercusión ética que puedan surgir durante el estudio.

Extracción o utilización de muestras biológicas de personas fallecidas

La LIB contempla la obtención de muestras biológicas de personas fallecidas para investigación. Podrá realizarse cuando así lo hubieran dispuesto en vida o al menos no hubieran dejado constancia expresa de su oposición. En principio la familia no podría negarse a ello sin un motivo razonado, siempre que no conste voluntad en contra del fallecido, se podrían usar sus muestras. Aunque, eso sí, debe hacerse un esfuerzo por obtener información acerca de dicha voluntad, para ello «se indagará la existencia de instrucciones previas y, en ausencia de estas, se consultará a los familiares del fallecido, y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario».

Un requisito adicional para la extracción de muestras de procedencia cadavérica, tanto para su uso en un proyecto de investigación concreto como para su almacenamiento en biobanco, es que debe existir un acuerdo documentado previo entre el investigador o el biobanco, por un lado, y el centro responsable de la custodia del cadáver, por otro, ya sea este un centro asistencial, un proveedor de servicios funerarios, el instituto anatómico forense, o el tanatorio correspondiente.

Biobancos

Ley de Investigación Biomédica y biobancos

Con la creación de los biobancos, la LIB persigue el objetivo de facilitar a los investigadores el acceso al mayor número posible de muestras, y con los requisitos indispensables de calidad, conservación y gratuidad que hagan posible el desarrollo de proyectos de investigación de alta calidad. Con esta misma finalidad crea también el Registro Nacional de Biobancos, donde se debe hacer pública la información acerca de los biobancos acreditados existentes, facilitándose así la consulta y el acceso a los materiales que albergan. La LIB dota a los biobancos de una estructura definida (un director científico, dos comités externos: un comité científico y un comité de ética, así como un responsable del fichero de datos), que velará por el cumplimiento de los requisitos éticos y legales exigibles y define un procedimiento específico de autorización administrativa indispensable para el funcionamiento del biobanco.

Con esta regulación se pretende que las muestras que vayan a ser destinadas a investigación biomédica se incorporen de preferencia a un biobanco, ya que, de este modo, «podrán utilizarse ulteriormente para cualquier investigación biomédica, siempre que el sujeto fuente haya prestado su consentimiento para el almacenamiento en estos términos» y se cuente con el informe favorable de los comités científico y de ética. Por el contrario, las muestras almacenadas en colecciones sólo podrían ser utilizadas para la finalidad para la que se solicitó el consentimiento, requiriéndose contacto adicional con el sujeto fuente y solicitud de consentimiento específico para cada nuevo proyecto en que se pretenda hacer uso de las mismas. Además, las colecciones de muestras para investigación deberán igualmente ser comunicadas al Registro Nacional de Biobancos.

Mientras que el sujeto fuente mantiene la titularidad de la muestra en todo momento, el biobanco actúa como custodio o depositario, garantizando un uso «seguro» de la misma, acorde con la voluntad del donante. Para garantizar la protección de los datos de carácter personal del sujeto fuente, se establece como criterio general que las muestras y datos asociados almacenados en los biobancos se cedan únicamente de manera anónima o disociada. No obstante, se contempla que, en aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiera disponer de datos clínicos adicionales de los sujetos fuente, el biobanco o el responsable de la colección puedan coordinar la obtención de esta información con el centro donde se obtuvo la muestra.

Perspectivas futuras

Con el objetivo de promover y facilitar la investigación de calidad, los biobancos se han convertido en plataformas tecnológicas indispensables y una de las herramientas más importantes tanto para la investigación básica como clínica. Su existencia favorece el acceso e intercambio de materiales biológicos y constituyen una de las infraestructuras de más alto valor estratégico para las instituciones sanitarias asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Con esta visión, posteriormente a la LIB, el Instituto de Salud Carlos III ha puesto en marcha la Red Nacional de Biobancos, como una estructura transversal dentro de las Redes Temáticas de Investigación Corporativa, focalizada principalmente en los centros asistenciales del SNS. De esta manera se crea, asimismo, la base para la integración de la red de biobancos españoles en plataformas internacionales, como el proyecto BBMRI (Bio-Banking and BioMolecular Resources Research Infrastructure), financiado por el 7.º Programa Marco, con la finalidad de crear una infraestructura de biobancos y recursos biomoleculares para investigación a nivel paneuropeo, proyecto en el cual España participa de modo muy activo.

Discusión

La LIB ha proporcionado un marco normativo tendente a dotar de seguridad jurídica al investigador, al tiempo que se muestra garantista con los derechos de los sujetos fuente, en un intento de armonizar los intereses de los investigadores y de la sociedad. Sin embargo, algunos de los puntos relativos a la obtención y manejo de muestras para investigación han despertado cierta controversia en el seno de los CEIs:

- 1) El requerimiento de aseguramiento del daño en los proyectos que impliquen procedimientos invasivos y la remisión al régimen de aseguramiento establecido para los ensayos clínicos en el RD 223/2004. Este aspecto despierta especial polémica cuando el procedimiento a realizar se considera «mínimamente invasivo», por ejemplo, una punción venosa. Por otro lado, en la definición de procedimiento invasivo se contempla cualquier intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto participante. La Ley no establece diferencias de precaución o de niveles de riesgos como los definidos, por ejemplo, en el documento del Parlamento europeo para la elaboración de guías sobre la Directiva Europea 2001/20/EC²³, ni desarrolla la recomendación del texto explicativo del Protocolo Adicional instando a la elaboración de guías que describan las intervenciones y al establecimiento de un baremo de los posibles daños. La remisión al régimen del RD 223/2004 supone la contratación de un seguro de indemnización de daños que, en concepto de responsabilidad, garantizará un importe mínimo de 250.000 euros por sujeto participante en el estudio, lo cual podría incrementar la memoria económica de los proyectos de una forma considerable.
- 2) Otro de los aspectos más debatidos es la dificultad de delimitar el ámbito de una línea de investigación y la

repercusión que ello tiene en cuanto a que puede determinar la necesidad o no de solicitar un nuevo consentimiento informado para un proyecto concreto de investigación que se pretenda enmarcar en la misma. En ciertas áreas de vanguardia se hace cada vez más difícil definir los límites de las mismas, baste de ejemplo las complejas conexiones existentes entre cáncer y envejecimiento o entre algunas enfermedades degenerativas y mecanismos básicos de la inflamación. Sin embargo, para este último respecto, la LIB establece un marco idóneo, que permite gran flexibilidad en la utilización de las muestras, que son los biobancos. Las garantías que ofrece un biobanco acreditado (existencia del consentimiento del donante para el almacenamiento de la muestra, supervisión ética y científica de la investigación para la que se solicitan las muestras, seguridad de las muestras y los datos, mayor eficacia en el uso de recursos, etc.) satisfacen los requisitos éticos más exigentes al tiempo que proporcionan seguridad jurídica al investigador, sin complicarle el acceso a las muestras.

Los cirujanos han de ser cada vez más conscientes de que la solicitud del consentimiento, el derecho a la información y la devolución de la información de los resultados, incluido el consejo genético cuando sea necesario, son derechos de los participantes y como tal deben ser tenidos en cuenta en el diseño, ejecución y gestión del proyecto de investigación^{24,25}. El desarrollo de prácticas transparentes y participativas influirá en la confianza de los pacientes, y redundará en un aumento de la predisposición a donar muestras o a participar en investigaciones que impliquen procedimientos invasivos²⁶.

Finalmente, la creciente complejidad de la actividad de los biobancos, y sus connotaciones científicas, éticas y legales ha revelado la necesidad de la profesionalización de su actividad. Los biobancos no son fines en sí mismos, sino instrumentos de apoyo a la investigación biomédica de excelencia. En este sentido, la LIB los dota de una estructura capaz de desarrollar políticas adecuadas para proveer y optimizar la circulación de las muestras y datos asociados entre los investigadores adaptando las actividades del biobanco al marco ético-legal y garantizando a su vez las mejores prácticas. Tanto el comité científico como el de ética asociados al biobanco deben contribuir al cumplimiento de los objetivos del biobanco, sin perder de vista que la calidad del biobanco no ha de medirse por el volumen de muestras que albergue, sino por la utilidad que se dé a las mismas²⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balfour-Sartor R. Translacional research: Bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology*. 2003;124:1178.
2. Dickinson AM. Biobanks and registries for HSCT research: Potential for future individualized medicine. *Int J Immunogenet*. 2006;33:153-4.

3. Zika E, Paci D, Schulte T, Braun A, RijKers-Defrasne S, Deschênes M, et al. Biobanks in Europe: Prospects for harmonisation and networking. European Commission Joint Research Centre Institute for Prospective Technological Studies; 2010 [citado 19 Jul 2010]. Disponible en: <http://ftp.jrc.es/EURdoc/JRC57831.pdf>
4. Morente M, Fernández PL, De Álava E. Biobanking: Old activity or young discipline? *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2008;25:317-22.
5. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. (Boletín Oficial del Estado núm. 108, de 6 mayo de 1978).
6. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. (Boletín Oficial del Estado núm. 159, de 4 julio de 2007).
7. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 (Boletín Oficial del Estado núm. 251, de 20 octubre de 1999).
8. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPDAT) por la que se deroga la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal (LORTAD). (Boletín Oficial del Estado núm. 298, de 14 diciembre de 1999).
9. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (Boletín Oficial del Estado núm. 274, de 15 noviembre de 2002).
10. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Seúl 2008 [citado 19 Jul 2010]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html>
11. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. [citado 19 Jul 2010]. Disponible en: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
12. Declaración de la UNESCO. La declaración internacional sobre los datos genéticos humanos, promovida por la UNESCO y aprobada el 16 de octubre de 2003.
13. Ley sobre los bancos de datos poblacionales con fines de salud de 1998. (Act on a Health Sector Database of 1998). Islandia: 1998.
14. Ley sobre biobancos de 23 de mayo de 2002 (Biobanks [Health Care] Act (2002:297) Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.). Suecia: 2002.
15. Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: biobanques, biothèques. Avis, núm. 77 de 20 de marzo 2003.
16. European Society of Human Genetics. Data storage and DNA banking for biomedical research: Technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. 2001.
17. Medical Research Council Ethics Series. Human tissue and biological samples for use in research. Operational and ethical guidelines. Londres: 2001.
18. Nuffield Council on Bioethics. Human tissue. Ethical and legal issues. Londres: 1995.
19. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (CETS No.: 195). Estrasburgo: Consejo de Europa; 2005 [citado 19 Jul 2010]. Disponible en: [http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp? NT=203&CM =8&DF=17/09/2009&CL=ENG](http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=203&CM=8&DF=17/09/2009&CL=ENG).
20. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos (Boletín Oficial del Estado núm. 270, de 11 noviembre de 2006).
21. ORDEN SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares. (Boletín Oficial del Estado núm. 42, de 18 de febrero de 2006).
22. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (Boletín Oficial del Estado núm. 033, 7 febrero de 2004. p. 40126-32).
23. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing. Guidelines for directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the Conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Comisión Europea. 2008 [citado 19 Jul 2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
24. Glantz L, Roche P, Annas GJ. Rules for donations to tissue banks — What next? *NEJM*. 2008;358:298-303.
25. Hakimian R, Korn D. Ownership and use of tissue specimens for research. *JAMA*. 2004;292:2500-5.
26. Knoppers BM, Leroux T, Doucet H, Godard B, Laberge C, Stanton-Jean M, et al. Framing Genomics. Public Health Research and Policy: Points to Consider. *Public Health Genomics*. 2010;13:224-34.
27. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet*. 2004;5:866-73.