

Aspectos éticos y legales de los Biobancos

Isabel López-Abadía (CEISH)



 Cuadernos

Aspectos éticos y legales de los biobancos

Ponentes: Javier Arias Díaz, Manuel M Morente.

Isabel López-Abadía (CEISH)

Cuadernos CEID/IIEB Koadernoak
Aspectos éticos y legales de los biobancos

Coordinadora: Mabel Marijuán
Editora: Dolores Ruiz

CEID@ehu.es

1ª Edición

Leioa, Febrero 2011

Edita:

Vicerrectorado de Investigación
Ikerketa Errektoreordetza

UPV/EHU

Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea



Este obra está bajo una [licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LOS BIOBANCOS

Resumen de las ponencias:

Aspectos éticos y legales de los biobancos

Ponente: Javier Arias Díazⁱ

I Seminario Internacional sobre Bioética, Biomedicina y Derecho
Madrid 5 y 6 de mayo de 2011

Biobancos: problemática del almacenamiento de muestras biológicas para investigación. Aspectos normativos

Ponente: Javier Arias Díaz

III Jornadas de Aspectos Éticos de la Investigación Biomédica Instituto de Salud
Carlos III
20 de Noviembre de 2010

Incorporación de las colecciones de muestras de los servicios de Anatomía Patológica a los biobancos hospitalarios y su uso en investigación.

Ponente: Manuel M Morente Gallegoⁱⁱ

III Jornadas de Aspectos Éticos de la Investigación Biomédica Instituto de Salud
Carlos III
20 de Noviembre de 2010

Documento elaborado por la Dra. Isabel López-Abadía
(CEISH)* y revisado por los ponentes

ⁱ **Javier Arias Díaz:** Director del Banco Nacional de Líneas Celulares. Representante del Ministerio de Ciencia e Innovación en el Steering Committee of Bioethics del Consejo de Europa

ⁱⁱ **Manuel M Morente Gallego:** Coordinador de la Red Nacional de Biobancos – ISCIII. Miembro del Comité de Ética y Bienestar Animal del ISCIII

* **Isabel López Abadía:** Dra.en Medicina.Lda en Derecho. Profesora Titular de Medicina Legal y Forense. Directora del Dpto. de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina y Odontología. Miembro del CEISH del Vicerrectorado de Investigación UPV/EHU

Índice

1	Abreviaturas	7
2	Aspectos éticos y legales de los biobancos.....	9
	2.1 Proyecto de reglamento de biobancos con fines de investigación biomédica	9
	2.2 Líneas básicas de regulación del rd en relación con el almacenamiento de muestras biológicas	10
	2.3 Turno de preguntas	12
3	Biobancos: problemática del almacenamiento de muestras biológicas para investigación. Aspectos normativos.....	16
	3.1 Introducción	16
	3.2 Principios rectores	17
	3.3 Muestras antiguas	17
	3.4 Biobanco.....	18
	3.4.1 Criterios de funcionamiento:	19
	3.4.2 Organización de los Biobancos	20
	3.4.3 Problemas fundamentales a evitar:	20
	3.4.4 Régimen de utilización de muestras	21
4	Incorporación de las colecciones de muestras de los servicios de Anatomía Patológica a los biobancos hospitalarios y su uso en investigación	23
	4.1 Introducción	23
	4.2 Uso en investigación de las colecciones diagnósticas.....	24
	4.2.1 Excedentes primarios y secundarios	24
	4.3 Límites legales.....	26
	4.3.1 1.2.1 tiempo de almacenamiento	26
	4.3.2 1.3 cantidad a almacenar, tipo de muestra y custodia	26
	4.4 2. Incorporación del archivo histórico en el biobanco del hospital.....	27
	4.4.1 Muestras diagnósticas, biobancos y consentimiento informado	28
	4.5 Turno de preguntas	29
5	Bibliografía	32

1 Abreviaturas

BNLC	Banco nacional de líneas celulares
CCAA	Comunidades Autónomas
CEI	Comité de Ética de Investigación
CI	Consentimiento informado
IP	Investigador Principal
LIB	Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica)
RD	Real Decreto

2 Aspectos éticos y legales de los biobancos

I Seminario Internacional sobre Bioética, Biomedicina y Derecho

Madrid 5 y 6 de mayo de 2011

Título: Aspectos éticos y legales de los biobancos

Ponente: Javier Arias Díaz

URL:

<http://www.aymon.es/seminariobiomedicina/abioeticayderecho/index.html>



2.1 Proyecto de reglamento de biobancos con fines de investigación biomédica

Los biobancos vienen regulados en la LIB pero todavía no se ha aprobado su reglamento de desarrollo (aunque está bastante avanzado el proyecto).

Existen dos grandes bancos nacionales que fueron creados con anterioridad a la LIB y por ello no precisaron autorización administrativa para entrar en funcionamiento: El Banco Nacional de ADN y el [Banco Nacional de líneas celulares](#) (BNLC).

En el País Vasco existe [Inbiobank](#) como nodo del BNLC. Se han intentado adaptar a la LIB y están pendientes del desarrollo reglamentario

Se está funcionando de momento sin ese reglamento que en principio deberá regular cuestiones importantes, entre otras:

- Cualificación profesional e incompatibilidades del director científico del biobanco
- Precisar más cuáles pueden ser los comités científicos y éticos externos del biobanco y su acreditación
- Precisar la organización de los biobancos en red (biobancos con una única organización y una actividad descentralizada)

Hasta que no se apruebe el real decreto (RD) que regule los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de biobancos con fines de investigación y la creación y organización del correspondiente registro nacional de los mismos, los

centros que funcionan actualmente se encuentran en un “limbo legal” aunque cumpliendo en la medida de lo posible los requisitos de la LIB. Es decir, pueden recopilar muestras y colecciones de las mismas, pero para su cesión deberán regirse por el régimen general de cesión de muestras que establece la LIB (consentimiento informado específico para proyecto o línea de investigación concretos).

2.2 Líneas básicas de regulación del real decreto en relación con el almacenamiento de muestras biológicas

Podría decirse de forma simplificada que las muestras biológicas pueden cederse para investigación de tres maneras:

- Para un proyecto o línea de investigación
- Para formar parte de una colección
- Para formar parte de un biobanco

Son tres vías no excluyentes sino interconectadas: las muestras de un proyecto, una vez finalizado pueden pasar a una colección o biobanco y las muestras de una colección o biobanco pueden pasar a utilizarse para un proyecto de investigación.

En todos los casos debe existir un consentimiento informado por parte del sujeto fuente para la utilización de la muestra para esa finalidad concreta.

Se pretende que haya un control sobre el uso y cesión de muestras para asegurar la calidad científica y técnica así como el respeto a los principios éticos que rigen la investigación con muestras humanas, especialmente los derechos del sujeto fuente como donante de ese material biológico.

La idea subyacente en la creación de biobancos es que el sujeto fuente pueda ceder parte de la titularidad de su muestra a instituciones acreditadas que se encargarán de garantizar ese respeto a la autonomía del sujeto fuente y tendrán decisión delegada por éste en determinados aspectos para facilitar de forma general la investigación con muestras humanas.

De los tres supuestos, el de las colecciones es el que se escapa más al control y por ello el reglamento tiende a acotar su ámbito de actuación.

2.2.1 Muestra biológica para proyecto de investigación

El proyecto de investigación se rige por los principios de **finalidad y temporalidad** (las muestras solo podrán utilizarse para la finalidad del proyecto y durante el tiempo que dure el mismo) y deberá ser aprobado por un Comité de Ética de Investigación (que revisará el consentimiento para la cesión de esas muestras). El proyecto queda con ello bien definido en sus límites.

Tras finalizar el proyecto, las muestras tienen tres posibles destinos (siempre con consentimiento del sujeto fuente):

- Destrucción
- Conservación como colección (con o sin previa anonimización)
- Cesión a biobanco

2.2.2 Muestra biológica para biobanco

Los biobancos son estructuras que están reguladas y controladas por la Administración (acreditación, registro, control anual de cuentas...) además de sendos comités externos (científico y de ética).

Son estructuras que pretenden gestionar **sin ánimo de lucro** y con criterios de **calidad, equidad y transparencia** el acceso a un bien valioso y escaso como son las muestras biológicas humanas con datos asociados. Su límite de actuación además del control de la Administración y los comités es el consentimiento del sujeto fuente que, aunque es amplio, no se trata de un “blank consent” o consentimiento general para todo tipo de investigación sin límites (esto no se considera aceptable hoy en día desde el punto de vista de la bioética, el consentimiento debe reflejar una posibilidad real, no una realidad totalmente inconcreta cuyas implicaciones el individuo sea incapaz de abarcar).

El consentimiento no es para “cualquier investigación”, es para el depósito en un biobanco autorizado, y su cesión controlada a los proyectos de investigación que sean priorizados desde el punto de vista científico y ético por sendos comités externos al biobanco.

2.2.3 Muestra biológica para colección

Las colecciones sin embargo están sometidas a un control mucho más difuso y por ello menos adecuado. Aun así, no puede ignorarse su existencia o pretender su desaparición ya que, sobre todo en los principales hospitales, existen grandes y muy valiosas colecciones que se utilizan por grupos de investigación de élite y de las que se desprenden proyectos y publicaciones de reconocido prestigio. A pesar de ello se intenta promover una serie de medidas que garanticen un mínimo control de calidad y utilización conforme a normas legales y éticas que se recogerán de forma más específica en el reglamento de desarrollo de la LIB. Las directrices para las colecciones de muestras serán:

- Regularizar la situación de las colecciones ya existentes
- Desincentivar la creación de nuevas colecciones y promover los biobancos
- Garantizar para las colecciones al menos dos mecanismos de control:
 - CI de cesión de las muestras específico para dicho depósito y la línea de investigación correspondiente
 - Inscripción en un registro público (el Registro Nacional de Biobancos)

” *Las colecciones están sometidas a un control difuso y por ello menos adecuado.*

” *Se prevé que en el reglamento de desarrollo de la LIB se recojan las directrices para las colecciones de muestras que promuevan una serie de medidas que garanticen un mínimo control de calidad y utilización conforme a normas legales y éticas.*

2.3 Turno de preguntas

(1) Pregunta

La cesión de muestras para colección (supongamos tras finalizar un proyecto) ¿sería para simple custodia de las mismas o para su uso en otros proyectos? ¿en qué se diferencia de la cesión a un biobanco?

No es lo mismo, aunque dependiendo del caso concreto pueden tener similitudes, especialmente si el CI del sujeto fuente es muy amplio.

Como hemos dicho, el CI para cesión de muestras puede ser para un proyecto determinado y preverse su destrucción una vez finalizado. Sin embargo, si se va a hacer uso posterior para otros proyectos, el sujeto fuente tiene que ceder esas muestras a un biobanco o consentir para que se almacenen en forma de colección por el grupo de investigación (o la institución a la que pertenezca).

En cualquiera de los dos casos debe existir un CI específico para ello.

En ambos casos (colección o biobanco) se pretende el uso posterior de la muestra para otros proyectos de investigación y su almacén en condiciones adecuadas hasta que se vaya a realizar esa investigación.

La principal diferencia es que en el biobanco, las muestras estarán accesibles a todos los grupos de investigación en condiciones de igualdad para su uso dentro de los límites a los que haya consentido el sujeto fuente.

El consentimiento para cesión a un biobanco puede ser más genérico pero no tiene por qué serlo, el sujeto fuente puede poner las limitaciones que considere oportunas.

En el caso de las colecciones las muestras quedan almacenadas habitualmente por el propio grupo de investigación o por la institución a la que pertenezcan para su uso en posteriores proyectos de la misma línea. Suele ser un uso más restringido, tanto en relación al tipo de investigación (no pueden usarse para líneas de investigación diferentes a las consentidas), como a los investigadores que pueden acceder a ellas (el propio grupo de investigación o grupos que colaboran en esas líneas), ya que las muestras no podrían ser cedidas a terceros.

Esto suele ser así aunque el CI puede ser más amplio, si prevé la cesión a terceros distintos del propio grupo o grupos y para más de una línea de investigación. Todo ello siempre que quede claro en el documento a qué consiente el sujeto fuente y los límites de dicho consentimiento, que nunca podrá ser genérico.

En el caso de un biobanco, la cesión de muestras no suele ser gratuita a pesar de ser organizaciones sin ánimo de lucro. Se pueden repercutir los gastos de preparación, almacenamiento y envío de muestras pero todo ello bajo control de la autoridad competente de la Comunidad Autónoma, ante la cual habrá que presentar una memoria anual de costes para que se pueda comprobar que lo que se cobra por muestra es lo adecuado. En el caso de las colecciones no se suele cobrar el mantenimiento de la muestra ya que normalmente el uso de las muestras para investigación es interno en la institución para sus propios grupos de investigación.

El sistema de control de cesión de muestras es más estricto en el caso de un biobanco, en que los CI suelen ser más amplios y el sujeto fuente delega el ejercicio de sus derechos (CI, confidencialidad, etc) en la propia organización del biobanco. En el caso de una colección el control es menor aunque también existe ya que se necesita la aprobación por parte del CEI correspondiente cada vez que se pretenda el uso de las muestras para cada nuevo proyecto, independientemente que se englobe en la línea de investigación para la cual consintió el sujeto fuente que se utilizaran sus muestras.

(2) Pregunta

¿Puede el mismo hospital tener un biobanco y además muestras como colecciones?

Sí puede.

Un biobanco NO es un lugar, es un sistema de almacenamiento en que la forma y la localización son libres si se cumplen los requisitos técnicos, éticos y legales. Así, por ejemplo, un Servicio de Anatomía Patológica puede tener además de las muestras utilizadas con fines asistenciales, muestras de biobanco y otras de colección de grupos de investigación. Simplemente se hace, (o se hará cuando se cree el Registro), un registro diferente para las colecciones y para las muestras de biobanco, aunque estén físicamente en el mismo lugar.

Del mismo modo, las muestras de un biobanco pueden estar repartidas por diversos lugares físicos, siendo lo único que las liga un sistema de gestión común.

(3) Pregunta

Cómo se controla que no haya una cesión de muestras masiva hacia la empresa privada o incluso hacia el extranjero ya que tienen acceso a las muestras de biobanco y muchas empresas tienen sede en el extranjero. ¿Cómo se garantizan los derechos del sujeto fuente en estos casos en que sales de la jurisdicción española?

Este es un riesgo que ha preocupado desde el inicio del intento de regulación y sobre todo en asociación a ensayos clínicos con medicamentos, que quedan fuera de la regulación de la LIB y en los que intervienen grandes empresas farmacéuticas.

El mecanismo de control está en manos de los CEIs. Estos comités, al evaluar el proyecto en que se plantea la cesión tienen que comprobar que el Estado

receptor de las muestras proporcione como mínimo las mismas garantías para los derechos del sujeto fuente y sus muestras que el Estado español. Así, hay dos aspectos que deben comprobarse por parte del CEI correspondiente:

- El país de destino debe presentar las garantías legales suficientes en la protección de derechos
- Debe existir un acuerdo escrito legalmente vinculante de transferencia de muestras entre representantes de las dos instituciones: cedente y cesionaria (Material Transfer Agreement) que defina los derechos y límites de cada uno con respecto a las muestras y sus derivados.

” Un biobanco no es un lugar sino un sistema de almacenamiento en que la forma y la localización son libres si se cumplen los requisitos técnicos, éticos y legales. Así, por ejemplo, un Servicio de Anatomía Patológica puede tener además de las muestras utilizadas con fines asistenciales, muestras de biobanco y otras de colección de grupos de investigación.

3 Biobancos: problemática del almacenamiento de muestras biológicas para investigación. Aspectos normativos

Ponente: Javier Arias Díaz
Director del Banco Nacional de Líneas Celulares

III Jornadas de Aspectos Éticos de la Investigación
Biomédica Instituto de Salud Carlos III
20 de Noviembre de 2010

URL de la presentación:

http://www.aymon.es/congresobioetica2011/PONENCIAS_2010/20/1%20mesa/Biobancos%20Madrid%202010_.pdf



3.1 Introducción

Dos documentos del año 2005 reconocen que la investigación biomédica es necesaria para el bienestar y progreso de la sociedad:

- Consejo de Europa: Anexo al Convenio de Oviedo (2005): Protocolo adicional para la investigación biomédica
- UNESCO: normas universales de bioética y derechos humanos (2005)

En ambos documentos se reconoce también que la investigación biomédica siempre entraña algún grado de riesgo para el participante. La ponderación entre el riesgo y beneficio recae sobre los comités de ética de la investigación.

En nuestra legislación interna, la LIB (Ley de investigación biomédica) ha venido a cubrir lo que no estaba específicamente regulado. No se aplica para ensayos clínicos (RD 223/2004 y Ley 29/2006) ni otras prácticas con normativa especial. En general es de aplicación en investigación biomédica básica y clínica y proporciona un marco de seguridad jurídica para el investigador y los pacientes.

La referencia será la LIB en temas de almacenamiento de muestras, partiendo de la definición de muestra biológica: cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

3.2 Principios rectores

Los principios rectores del almacenamiento de muestras se basan en el donante como titular de la muestra

- Consentimiento informado
 - Debe ser específico
 - Derecho a revocación
 - Derecho de acceso, rectificación o cancelación
 - La cesión de datos a terceros requiere CI (consentimiento informado) expreso
- Protección de datos
- Trazabilidad de la muestra: el donante tiene derecho a saber dónde está en cada momento, qué se hace con ella y, si así lo desea, los resultados obtenidos de la investigación con la misma

3.3 Muestras antiguas

- Precisan consentimiento informado para su utilización
- Si no hay CI se pueden utilizar si se anonimizan
- Existe como excepción (disposición transitoria 2ª de la LIB): Cuando la obtención del consentimiento suponga un esfuerzo no razonable o el sujeto fuente hubiera fallecido o sea ilocalizable se podrían utilizar muestras identificadas o codificadas tras dictamen favorable del CEI (Comité de Ética en la Investigación) siempre que
 - Sea una investigación de interés general
 - La investigación sea menos efectiva o no pueda hacerse sin los datos identificativos del sujeto
 - No debe haber objeción expresa
 - Se debe garantizar la confidencialidad de los datos

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Disposición transitoria segunda. Muestras almacenadas con anterioridad.

Las muestras biológicas obtenidas con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley podrán ser tratadas con fines de investigación biomédica cuando el sujeto fuente haya dado su consentimiento o cuando las muestras hayan sido previamente anonimizadas. No obstante, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable en el sentido que se indica en el párrafo i) del artículo 3 de esta Ley, o no sea posible porque el sujeto fuente hubiera fallecido o fuera ilocalizable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- a) Que se trate de una investigación de interés general.*
- b) Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.*
- c) Que no conste una objeción expresa del mismo.*
- d) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.*

3.4 Biobanco

Definición: es un establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y está organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino”

Requisitos fundamentales:

- Ordenación de las muestras con criterios científicos
- Procedimientos de calidad
- Gratuidad

3.4.1 Criterios de funcionamiento:

- Asegurar la voluntad de cesión: CI
- Garantizar otros derechos de los donantes: revocación, información, confidencialidad
- Asegurar la distribución equitativa de las muestras
- Garantizar la trazabilidad del proceso
- Asegurar el cumplimiento de la Ley y de los principios éticos

Debe ser:

- **Instrumento** (no objetivo) para promover la investigación
- **Depositario** (no propietario) garante de derechos del propietario (donante de la muestra)
- **Distribuidor** (no museo) con criterios de racionalidad y equidad



3.4.2 Organización de los Biobancos

El responsable del biobanco será la persona física o jurídica, o el órgano administrativo que ostente su titularidad.

El Biobanco contará con:

- Un director científico
- Un responsable del fichero de datos
- Sendos comités externos, uno científico y otro de ética

Está a punto de ser aprobado el Real Decreto por el que establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

3.4.3 Problemas fundamentales a evitar:

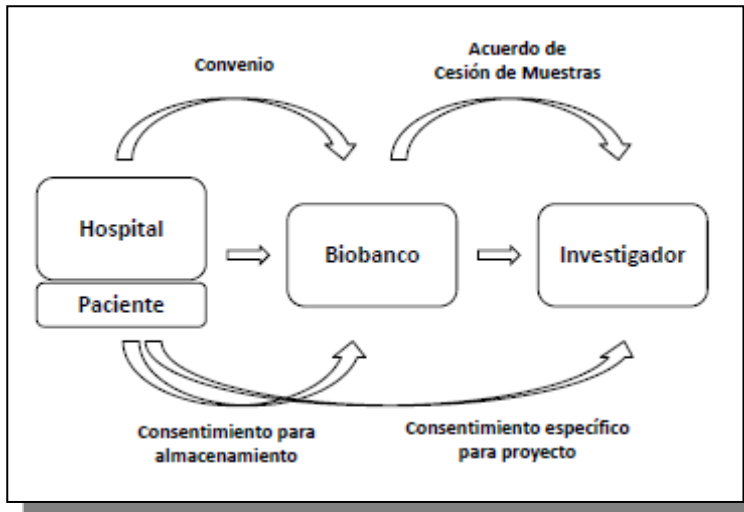
- Que puedan prevalecer los fines investigadores frente a los asistenciales
- Salida incontrolada de muestras desde centros asistenciales a biobancos
- Recopilación de muestras biológicas para uso “privado”

Uno de los problemas más importantes es el de la recopilación privada, con comportamiento del depositario como si fuera propietario de esas muestras, que en muchos casos permanecen infrautilizadas siendo potencialmente de gran valor para investigación.

Las colecciones de Anatomía Patológica se prevé que acabarán convirtiéndose en biobancos para poder acogerse a normativa más flexible sobre su utilización en investigación.

Las colecciones con fines diferentes a la investigación (docencia, museos...) no están vinculadas por esta normativa

Para realizar cesiones de muestras entre biobancos o entre instituciones debe existir un acuerdo documentado de cesión entre los representantes de las instituciones pero si se trata del servicio de Anatomía Patológica y otro servicio dentro del mismo hospital, no sería necesario.



Otro principio clave es la prioridad asistencial de las muestras frente a su uso en investigación. Para asegurarse de que las porciones más útiles de la muestra se destinen al uso asistencial, se establece que el reparto lo haga el profesional responsable de dicho uso.

3.4.4 Régimen de utilización de muestras

- Biobanco
- Colección
- Proyecto concreto

El almacenamiento en un biobanco y su conservación como colección o para su utilización en un proyecto concreto requerirán el correspondiente consentimiento por parte del sujeto fuente

Debe quedar garantizada en todo caso la facultad del sujeto fuente para otorgar el consentimiento para cada finalidad de modo independiente.

- Las muestras que se incorporen a un **biobanco** podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos

- Las muestras que se incorporen a **colecciones** sólo podrán ser utilizadas para la finalidad que conste en el consentimiento, salvo nuevo consentimiento del sujeto fuente
- Las muestras conservadas para su utilización en un **proyecto de investigación** concreto sólo podrán ser utilizadas en el proyecto de investigación, salvo consentimiento del sujeto fuente para ser utilizadas en otros proyectos o investigaciones, en cuyo caso bien deben depositarse en un biobanco, bien pasarán a integrarse en una colección (deberá ser comunicada al Registro Nacional de Biobancos)

En los tres casos (biobanco, colección, proyecto) hace falta el correspondiente CI dejando claro el destino de la muestra. Si inicialmente se va a usar en un proyecto y posteriormente se cederá a un biobanco, el CI deberá ser explícito y facilitar “casillas” separadas de consentimiento de forma que se pueda acceder a participar en el proyecto y negarse a ceder la muestra al biobanco y no tener que consentir de forma simultánea y obligatoria para ambas.

Se pretende **incentivar el almacenamiento de las muestras en régimen de biobanco**, que facilitaría el uso de las mismas en los proyectos de más calidad, dando la facilidad de no necesitar volver a pedir CI al sujeto fuente ni para usar las muestras en un proyecto ni para ceder a otro biobanco.

Las muestras se pueden ceder con CI a una línea de investigación o bien a uno o varios proyectos pero para otras utilizaciones, al igual que para cesión a terceros, habría que pedir nuevo CI.

Las muestras obtenidas para un proyecto determinado deben destruirse (o anonimizarse si así se hubiese previsto en el CI) al finalizar el mismo ya, que para almacenar hace falta CI expreso tanto para conservar como colección como para pasar a biobanco.

Existe en este momento una Red Nacional de Biobancos con 63 nodos de la cual Manuel Morente es el director científico, y está en proyecto una red europea (proyecto BBMRI) para facilitar y coordinar el intercambio de muestras para investigación.

4 Incorporación de las colecciones de muestras de los servicios de Anatomía Patológica a los biobancos hospitalarios y su uso en investigación

III Jornadas de Aspectos Éticos de la Investigación Biomédica

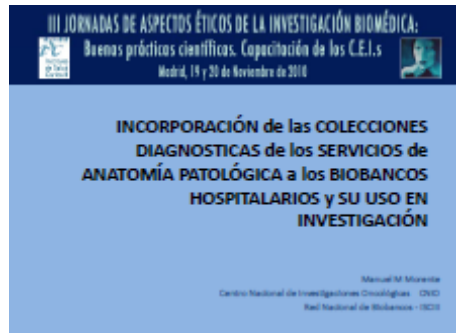
Madrid, Instituto de Salud Carlos III

19 y 20 de noviembre de 2010

Ponente: Manuel M Morente Gallego

URL:

http://www.aymon.es/congresobioetica2011/PONENCIAS_2010/20/1%20mesa/MA NUEL_%20MORENTE.pdf



4.1 Introducción

Cada año los Servicios de Anatomía Patológica españoles generan más de 3.300.000 bloques diagnósticos, solamente originados de biopsias, correspondientes a más 1,5 millones de pacientes. En el 82% de los hospitales españoles (>90% en el caso de hospitales públicos), estos bloques diagnósticos se conservan sin fecha límite.ⁱⁱⁱ

El valor de estas muestras del archivo permanente de los Servicios de Anatomía Patológica es incalculable para la investigación clínica y traslacional, tanto por su extensión como por su carácter retrospectivo con información clínica asociada, y parece idóneo establecer mecanismos que permitan su utilización con fines de investigación

A pesar de la clásica concepción de la actividad hospitalaria como indisolublemente **asistencial, docente e investigadora**, resulta evidente que el

ⁱⁱⁱ Libro Blanco de la Anatomía Patológica Española 2009. Sociedad Española de Anatomía patológica (2009). URL: http://www.seap.es/bibliografia/libroblanco/2009/Libro_Blanco_A_Patologica_2009.pdf

marco legislativo español y europeo discrimina estas tres actividades estableciendo una **jerarquía positiva a favor de lo asistencial**.

En este marco, los archivos de los servicios de Anatomía Patológica deben ser considerados **primariamente como colecciones de origen diagnóstico**, quedando reservada su utilización fundamentalmente para actividades asistenciales y relacionadas (políticas de aseguramiento de la calidad, revisión/actualización diagnóstica, etc.) no solo por el alcance del consentimiento bajo el que han sido captadas, sino por la primacía del derecho a la salud sobre el del uso en investigación.

Queda por ello excluida de la aplicación de la LIB mientras exista únicamente una finalidad asistencial pero, no queda claro cuándo desaparece esta finalidad ya que el objetivo diagnóstico no acaba con el informe del patólogo (segundas opiniones, revisiones diagnósticas, nuevas técnicas y marcadores, aplicación a procesos de carácter familiar o de valor social)

“No estarán sometidas a la indicada inscripción (...) las muestras, aunque estén ordenadas como colección, que se hayan obtenido para la realización de los análisis pertinentes con fines diagnósticos y, en su caso, de tratamiento del sujeto fuente, y que no se mantengan almacenados durante un período de tiempo superior al cumplimiento de estos objetivos.”(LIB, Art. 67.4)

Por otro lado, con el tiempo disminuye el valor diagnóstico para el paciente en el proceso concreto, pero aumenta su valor añadido de diagnóstico familiar, estudios judiciales, valor docente y, principalmente, valor científico. Existe por ello consenso en considerar que las muestras no deberían destruirse aun finalizado su objetivo primario y que debe regularse su uso para otros fines como la investigación.

4.2 Uso en investigación de las colecciones diagnósticas

4.2.1 Excedentes primarios y secundarios

Excedente primario: Porción de la pieza quirúrgica que no va a ser estudiada microscópicamente. Lo habitual es que se destruyan por incineración como resto biológico cuando podrían utilizarse para investigación.

Excedente secundario: Conjunto de material tisular (bloques) que habiendo sido estudiados por métodos histopatológicos NO es parte fundamental del diagnóstico final.

El CI para su uso en investigación debería solicitarse solo cuando se considerase ya excedente, es decir, después de la cirugía para que el paciente esté en situación de menor estrés y cuando además ya sabemos si contamos o no con excedente (al menos primario). Es un CI diferente del de finalidad asistencial.^{iv}



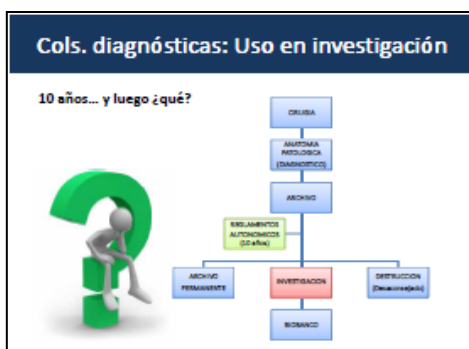
^{iv} R Hewitt, PH Watson, R Dhir, R Aamodt, G Thomas, D Mercola, WE Grizzle, MM Morente. Timing Of Consent For The Research Use Of Surgically-Removed Tissue: Is Post-Operative Consenting Acceptable?. **Cancer** .2009; 115: 4-9

4.3 Límites legales

4.3.1 Tiempo de almacenamiento

Existen límites legales además de la LIB en cuanto al tiempo de almacenamiento con fines asistenciales. No hay legislación estatal pero sí autonómica desde 2006 (Madrid y Cataluña) que establecen un **periodo mínimo de 10 años** de conservación de preparaciones histológicas y bloques diagnósticos. Coincide con las recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y otras sociedades científicas homólogas aunque aconsejan el mantenimiento indefinido de las muestras.

Es decir, en esas comunidades autónomas hay que esperar un periodo mínimo de 10 años para poder destruir las muestras diagnósticas lo cual no significa que no se puedan utilizar esas mismas muestras para investigación salvo en las condiciones reguladas en la LIB. La citada normativa autonómica establece garantías para que pueda repetirse o confirmarse el diagnóstico, establecer nuevos estudios diagnósticos y garantizar su confirmación bien por causas sanitarias o judiciales.



4.3.2 Cantidad a almacenar, tipo de muestra y custodia

En las reglamentaciones que conocemos no se establece la cantidad de tejido a conservar.

En el caso de **fluidos** se suele aceptar, ante la ausencia de una mayor definición, que la cantidad mínima a reservar es aquella que sea suficiente como para repetir las determinaciones originales que dieron lugar al diagnóstico.

Respecto a **muestras sólidas** una vez realizado el diagnóstico, y tras un tiempo prudencial (1-2 meses), ¿sería absolutamente necesario preservar todos los bloques o solamente aquellos en los cuales residan las principales claves de diagnóstico?

El tema es controvertido por lo que, ante la inclusión de los archivos históricos en la dinámica de un biobanco, sería deseable que se regulase este aspecto.

Ante posibles incorporaciones de tejido a proyectos de investigación el Comité de Ética debe conocer y tener en cuenta este hecho.

El responsable legal de la custodia de las muestras diagnósticas es la Institución personalizada en el Jefe del Servicio de Anatomía Patológica por lo que antes del uso de muestras para investigación debería contarse con su opinión por lo que se hace necesaria la participación de patólogos en los CEIs y en la gestión de los biobancos

4.4 Incorporación del archivo histórico en el biobanco del hospital

En la LIB no se establecen los mecanismos de integración de los archivos diagnósticos en el biobanco hospitalario. En opinión del ponente podría hacerse si bien debería regularse de forma específica (sugiere que se refleje en el reglamento de cada biobanco) para garantizar que sea una sección del biobanco con características peculiares:

- Primacía de fines asistenciales
- Respeto de plazo legal de 10 años o más de custodia: que no se agoten los bloques (los excedentes secundarios son más importantes que los primarios)
- El custodio legal sería el Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

El mecanismo de integración en el biobanco hospitalario de los archivos históricos de carácter diagnóstico deberá quedar claramente reflejado en el reglamento de cada biobanco.

Serán las Comunidades Autónomas quienes tengan la responsabilidad de aprobar cada caso al autorizar los respectivos biobancos, excepto en aquellas instituciones que dependan directamente de la Administración General de Estado:

La autorización de la creación de un biobanco requerirá que su organización, objetivos y medios disponibles justifiquen su interés biomédico. (LIB, Art. 63) Será competencia del Ministerio de Sanidad y Consumo la creación de bancos nacionales de muestras biológicas que se estimen convenientes en razón del interés general (LIB, Art. 64. 1).

En el caso de la inclusión de los archivos diagnósticos en un biobanco deberán respetarse una vez más, y posiblemente en este caso con mayor importancia, lo referido al carácter diagnóstico de la muestra como prioridad absoluta.

La LIB va incluso más allá y prevé la disponibilidad de la muestra para diagnóstico incluso aunque fuera recogida con fines de investigación:

"Cuando, por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesiten podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas". (LIB, art. 58.4)

Esto afecta al cumplimiento de la normativa autonómica, cuando exista, que regule el tiempo de custodia mínima de las muestras para garantizar una posible revisión diagnóstica.

Si entendemos que un biobanco hospitalario integra diferentes secciones y/o colecciones, los archivos históricos de los Servicios de Anatomía Patológica deberán considerarse como una **sección peculiar**, sujeta a mecanismos propios.

Parte de esta consideración afecta a la responsabilidad directa de custodia. El ponente opina que, dado que la actividad asistencial o diagnóstica tiene primacía sobre la investigadora, debería reconocerse en el reglamento del biobanco la especial responsabilidad del Jefe del Servicio de Anatomía Patológica sobre la custodia y cesión de muestras diagnósticas que, a su vez, estén inscritas como parte del biobanco, y asegurar su participación en la gestión de estas muestras.

4.4.1 Muestras diagnósticas, biobancos y consentimiento informado

En lo referente a biobancos, los derechos de los pacientes o donantes serán igual que los referentes a las colecciones de muestras dirigidas a proyecto.

Será necesario un CI específico para la incorporación de una muestra al biobanco, pero este consentimiento no ha de ser específico para proyecto sino amplio según las finalidades del biobanco, es decir, que su alcance será la incorporación en el biobanco para su posterior uso en investigación.

Puesto que la actividad diagnóstica y la incorporación en biobanco para uso en investigación son actividades independientes, **no es válido** según la Ley el **unir ambos consentimientos** en uno solo, aunque puedan captarse en un mismo acto. En cualquier caso se ha de informar debidamente al paciente de la independencia de ambos consentimientos y de las acciones para las que nos faculta.

Es posible, y debe contemplarse la posibilidad, que un paciente consienta el acto quirúrgico y la obtención de una muestra para el diagnóstico, pero no el que la muestra se use en investigación.

En el consentimiento para la incorporación de muestras para biobanco y su posterior uso en investigación debería informarse al paciente de que este alcance afecta a dos tipos de muestras:

- Excedentes de la pieza quirúrgica que no van a usarse para diagnóstico y que por tanto se destruirían (excedentes primarios)
- Muestras sobre las que se realizaría el diagnóstico pero que transcurrido un periodo de tiempo podrían ser destruidas.(excedentes secundarios)

Asimismo parece importante informar que el derecho de revocación del consentimiento en este último tipo de muestras solo afectaría al uso en investigación, pues su custodia para facilitar una posible revisión diagnóstica está marcada por la ley.

4.5 Turno de preguntas

El ponente aclara en primera instancia los puntos clave de su exposición:

- Concepción de la muestra diagnóstica como objeto de valor no solo individual sino social, que el sujeto fuente dona por solidaridad para investigación preservando su finalidad asistencial.
- El CI para cesión al biobanco del propio hospital o para el uso en proyecto de investigación debe ser específico y diferenciado del asistencial (que en todo caso es preferente) y se puede obtener en fase posterior a la quirúrgica.
- Debería existir regulación específica (en el Reglamento de los biobancos) como sección especial para las colecciones diagnósticas.
 - Garantizar su objetivo prioritario asistencial
 - Garantizar custodia mínima de 10 años
 - Responsable legal específico de custodia (jefe Servicio Anatomía Patológica)

(4) Pregunta

¿Existe una cierta discriminación en la cesión de muestras de biobanco entre la Academia y la Industria?

La creencia es que hay que igualar las condiciones para todos, no crear dobles raseros. No es correcto que el académico sea custodio y que la industria sea propietaria; no debe darse prioridad a la industria porque tenga más medios y en teoría pueda revertir en un mayor beneficio económico y social general.

(5) Pregunta

¿Cómo se controlan los biobancos de la Industria y la cesión de muestras a los entes privados?

Los biobancos de las compañías farmacéuticas se someten a la LIB como todos (en caso contrario serían colecciones no biobancos) y deben ser sometidos a control de CEIs externos, deben ser acreditados por las autoridades de las CCAA e inscritos en el correspondiente Registro.

A pesar de ello, las industrias suelen ser internacionales por lo que se pierde el control sobre los biobancos que quedan fuera del territorio nacional.

- La legislación establece que debe existir un documento de cesión pero no regula más. En cuanto a la cesión de muestras de biobanco, la ley no establece diferencias entre investigadores (dentro del propio hospital, investigadores del propio biobanco, académicos e incluso privados). El documento de cesión debe ser similar para todos, todos son “terceros”.
- Los CEIs deberían establecer si las muestras solicitadas son especialmente “valiosas” y no conviene su cesión a instancias privadas.
- Habría también que considerar el “retorno” de la muestra que se cede. Es decir, la muestra ha tenido un coste económico y de trabajo (Sistema Público de Salud, paciente, IP...) además de su valor intrínseco científico. Sería conveniente articular un sistema de retorno de ese valor ya que la industria farmacéutica obtiene beneficios de esa cesión sin compromiso de contrapartida. Nuestro sistema se basa en la solidaridad y gratuidad, igual que los trasplantes, pero al introducir el factor económico (industria farmacéutica) habría que articular esa nueva variable.

(6) Pregunta

¿No se debería dar preferencia a las solicitudes de los investigadores que hayan cedido muestras al biobanco en otras ocasiones?

Este es un problema todavía sin solucionar. La mayoría cree que es un factor que se debería tener en cuenta ya que los IP son muy reticentes a ceder “sus muestras”. La opinión más extendida es que se debería garantizar un sistema de

preferencia por ley (no simplemente a través de CEIs) en el acceso a muestras de biobanco mediante criterios de calidad a los “grupos de excelencia investigadora”, que a su vez son los grandes cedentes de muestras al propio biobanco.

El ponente explica que esto se hace en la práctica mediante un sistema de “estrategias” que respetando la transparencia y el criterio de justicia y acceso en condiciones de igualdad de los investigadores intenta garantizar a los grandes cedentes que también podrán ser los principales cesionarios. No especificó el sistema, si era dar preferencia en el uso de las propias muestras cedidas o en otras, o solicitar el “permiso” del investigador o informarle para ceder esas muestras a otros grupos... pero sí dejó claro que hay que articular un sistema si no quieres que tu biobanco “muera” por falta de donación de muestras de los investigadores.

Se insiste en que la forma de regular esta cuestión debe ser reglamentaria ya que los CEIs no hacen dictámenes vinculantes salvo que sean negativos en el caso de proyectos de investigación y no se cree que es el órgano adecuado para solucionar este conflicto.

5 Bibliografía

1. Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Convenio de Oviedo) 4 de abril de 1997 (ratificado por España el 23 de junio de 1999). Protocolo adicional relativo a la investigación biomédica (Estrasburgo 2005)
2. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. UNESCO 19 de octubre 2005
3. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE, núm. 159. Miércoles 4 julio 2007. Pg. 28826.
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33. Sábado 7 febrero 2004 5429. URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27/07/2006. URL: http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/act.php?id=BOE-A-2006-13554
6. Orden 2095/2006, de 30 de noviembre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se regulan los requisitos técnico-sanitarios y de apertura y funcionamiento de los Centros de Diagnóstico de Anatomía Patológica en la Comunidad de Madrid. B.O.C.M. Núm. 303. Jueves 21 de diciembre de 2006 Pág. 9. URL: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DAnatomia+patologica.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220432638276&ssbinary=true>
7. Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares. BOE número 42 de 18/2/2006, páginas 6637 a 6641 (5 págs.). URL: http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2006-2873. Fecha de consulta: 9/01/2012.