

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
normas	cartas	enlaces	sefc	inicio

## contenido

### artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Francisco J. de Abajo, Antonio Rodríguez y Javier Blas, titulado [El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación](#).

El segundo artículo está firmado por Javier García del Pozo, María Concepción Martín-Arribas y Javier Arias-Díaz, titulado [Aspectos prácticos de la nueva normativa para el almacenamiento de muestras destinadas a la investigación en España](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

[XXVI Congreso de la SEFC en Cádiz \(17-18 de octubre de 2013\)](#).

### próximo número

[nº 85 - septiembre-octubre de 2013](#).



## Investigación clínica y bioética

# El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación

## Liability insurance in clinical trials: Claim-based reflections

Francisco J. de Abajo<sup>a,b,\*</sup>, Antonio Rodríguez<sup>a</sup> y Javier Blas<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>b</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>c</sup>Estudiante de licenciatura, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2012

Aceptado el 8 de noviembre de 2012

On-line el 19 de enero de 2013

### Caso

Un paciente varón, de 55 años, es diagnosticado de un tumor maligno. El oncólogo le informa de que hay un ensayo clínico en marcha en el hospital de un producto nuevo en fase experimental, y que podría interesarle participar en él. El paciente se muestra predispuesto y el oncólogo procede a darle una explicación más amplia, que complementa con información por escrito, concretamente un documento de 12 folios escritos por las 2 caras (Hoja de Información al Paciente [HIP]). En dicho documento se informa al sujeto de investigación, entre otras muchas cosas, de que: «el producto Y puede causar daños en el miocardio (músculo cardíaco) que pueden ser graves o mortales...». También se le informa de que el promotor tiene suscrita una póliza de responsabilidad civil que «cubre los eventuales daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en la persona o personas en que hubiera de realizarse, de conformidad con lo previsto en la legislación vigente (RD 223/2004)». El paciente, que está notablemente preocupado por su enfermedad, angustiado por las incertidumbres del tratamiento, y abrumado por la nueva información que tiene que procesar, reflexiona sobre la propuesta, lo consulta con la familia, y decide otorgar el consentimiento firmando el formulario correspondiente. La confianza que tiene en su médico ha sido decisiva. Además del posible beneficio que pueda obtener por su participación en el ensayo, ve con muy buenos ojos que su participación pueda ayudar a otras personas.

Al cabo de unos meses de su entrada en el ensayo clínico, el paciente sufre una miocardiopatía, que le deja como secuela una

insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección del 35%. Los médicos le indican que puede ser debido a la medicación del ensayo clínico. El paciente/sujeto de investigación recuerda que había un seguro de responsabilidad civil que cubría estos posibles efectos adversos. Se pone en contacto con el investigador, que le remite al promotor y este, a su vez, a la compañía de seguros, la cual, después de estudiar los detalles del caso, le da la siguiente contestación: «Revisada la documentación aportada y en concreto el consentimiento informado, firmado por Vd, en el que se recoge la posibilidad de sufrir alteraciones cardíacas como las que, en efecto, tuvo, lamentamos comunicarle que no procede indemnización alguna dado que los efectos adversos que sufrió estaban debidamente relacionados en el consentimiento informado que firmó en su día y, tal como establece el Real Decreto 223/2004 son resarcibles todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología».

### Introducción

En España, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos<sup>1</sup> exige la contratación de un seguro de responsabilidad civil, o la constitución de otra garantía financiera, para la realización de un ensayo clínico (con medicamentos), con el objeto de garantizar la cobertura de los daños y perjuicios que pudieran acontecer en las personas que participen en dicho ensayo. El Real Decreto 223/2004<sup>2</sup> matiza esta exigencia y excluye de la misma los ensayos clínicos en los que se utilicen medicamentos autorizados en España, siempre que las condiciones de su uso en el ensayo sean

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [franciscojose.de@salud.madrid.org](mailto:franciscojose.de@salud.madrid.org) (F.J. de Abajo).

las autorizadas y el Comité de Ética de Investigación (CEI) considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos supongan un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a la práctica clínica habitual. No obstante, para dichos ensayos se exige que se presente al CEI un documento firmado de «asunción de responsabilidades».

La normativa señala que cuando el seguro no cubra enteramente los daños tendrán que responder solidariamente de los mismos, aunque no mediase culpa, el promotor, el investigador principal y el centro donde se realice la investigación. A esto se añade, como garantía adicional, la inversión de la carga de la prueba en caso de daño durante el ensayo clínico y hasta un año después, de tal manera que tendrán que ser los promotores e investigadores los que demuestren que los daños acaecidos en el sujeto de investigación no son debidos a la participación en el ensayo clínico. Los daños cubiertos, no obstante, se matizan posteriormente cuando señala que no serán objeto de resarcimiento en 3 situaciones: 1) cuando el daño sea inherente a la patología objeto de estudio; 2) cuando el daño se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha enfermedad, y 3) cuando el daño se deba a la evolución propia de la enfermedad por ineficacia del tratamiento.

El Real Decreto 223/2004 sirvió para trasponer la Directiva 2001/20/CE<sup>3</sup>, en la que se establecía el requisito del seguro, pero este ya se encontraba presente en la Ley 25/1990 del Medicamento<sup>4</sup> y en el Real Decreto 561/1993<sup>5</sup>. Más recientemente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica<sup>6</sup> también ha establecido la necesidad de la suscripción de un seguro de responsabilidad civil para los estudios que incluyan procedimientos invasivos, en los mismos términos que en la normativa sobre medicamentos y productos sanitarios, a la cual remite.

El requisito legal del seguro tiene, por tanto, una larga vigencia en España, y se ha considerado una aportación pionera de nuestro país para garantizar la protección de los sujetos de investigación y favorecer con ello su participación en los ensayos clínicos<sup>7</sup>, situación que contrasta con la de otros países avanzados, en los que se está pidiendo desde hace tiempo una regulación similar<sup>8</sup>. No obstante, creemos que se ha reflexionado poco respecto a la aplicación del seguro en la práctica y, en concreto, respecto a las exclusiones de la cobertura que establece la normativa.

Al comienzo de este artículo se recrea un caso basado en hechos reales sobre la reclamación efectuada por un sujeto de investigación al promotor de un ensayo clínico, que finalmente lo derivó a la compañía de seguros. Esta interpretó que el problema de salud que experimentó el paciente podría considerarse dentro de las reacciones adversas descritas en la HIP y, por tanto, «propias» de la medicación objeto de estudio, quedando en consecuencia excluido de la cobertura del seguro. Recientemente, en una jornada organizada por el CAIBER sobre el aseguramiento del ensayo<sup>9</sup>, se puso de manifiesto que esta interpretación de considerar como «reacción adversa propia del medicamento» todas las que se describan en la HIP es la que habitualmente hacen las compañías de seguros. La cuestión es hasta qué punto los miembros de los CEI son conscientes de ello y, sobre todo, hasta qué punto lo son los sujetos de investigación cuando firman el consentimiento informado. El caso descrito indica que el sujeto desconocía la existencia de dichas exclusiones porque nadie le informó de forma explícita de las mismas. Cabe, pues, preguntarse si este es un caso peculiar o, más bien, se trata de una costumbre que hemos acabado por asumir acríticamente entre todos.

### Un pequeño ejercicio empírico

Para tratar de responder a esta cuestión examinamos las hojas de información de los 46 ensayos clínicos evaluados por el CEI de

nuestro hospital desde enero de 2010 a abril de 2012 y que recibieron un dictamen favorable de nuestro CEI y/o del de referencia, con el objetivo de conocer el grado de información que se proporciona a los sujetos de investigación sobre los riesgos del ensayo (y, en particular, sobre las reacciones adversas de los medicamentos) y sobre la existencia de un seguro de responsabilidad civil y los daños que cubre. También se evaluó si había diferencias en función del tipo de promotor. La hoja de información consultada fue la última disponible aprobada por el CEI, incluyendo las posibles modificaciones relevantes.

De los 46 ensayos clínicos con medicamentos, 29 (63%) estaban promovidos por la industria farmacéutica. Todos, excepto uno, eran multicéntricos, 3 (7%) de fase II, 17 (37%) de fase III y 26 (56%) con medicamentos ya autorizados, de los cuales 17 (37%) se hacían en condiciones de uso autorizadas (fase IV). El tamaño muestral tenía una mediana de 505 (intervalo intercuartílico 828). Los ensayos clínicos se realizaron en 14 áreas terapéuticas, predominando enfermedades infecciosas (5 ensayos clínicos de industria farmacéutica y 4 de promotor independiente) y endocrinología y metabolismo (7 ensayos clínicos de industria farmacéutica y uno de promotor independiente).

Prácticamente todos los ensayos tenían una HIP estructurada y el 26% incluía tablas y/o figuras. El número promedio (DE) de páginas de la HIP fue de 10 (5) y el de palabras fue de 6.312 (3.026), siendo significativamente superior en ambos casos en los ensayos promovidos por la industria (13 [4] páginas; 7.415 [2.811] palabras) que en los realizados por promotores independientes (6 [4] páginas; 4.430 [2.383] palabras;  $p < 0,001$ ). La mayor parte de los ensayos de promotores independientes eran de fase IV. Cuando se restringió la comparación en función del promotor a los ensayos de fase IV, las diferencias se mantuvieron en número de páginas (industria farmacéutica 12 [3]; promotor independiente 5 [2];  $p < 0,001$ ) y número de palabras (industria farmacéutica 6.868 [2.150]; promotor independiente 3.999 [1.960];  $p < 0,01$ ).

En 43 (93%) ensayos las HIP contenían un epígrafe específico describiendo los riesgos de las intervenciones y procedimientos. El 30% de las HIP contenía información sobre la gravedad y el 46% sobre la frecuencia de los riesgos, siendo superior este porcentaje cuando el promotor era la industria farmacéutica. El número de páginas y palabras dedicado a los riesgos suponía el 26 y el 19%, respectivamente, del total de la HIP, no apreciándose una diferencia significativa en este porcentaje en función del tipo de promotor (tabla 1). La información de la mayor parte de los riesgos que se describen procede de otros ensayos o de la ficha técnica del medicamento (si estaban autorizados). En 4 HIP se describían riesgos detectados solamente en estudios animales.

En todos los ensayos los promotores habían suscrito una póliza de seguro, incluyendo los 17 ensayos de fase IV que utilizaban medicamentos autorizados en las condiciones de uso autorizadas. En todas las HIP de ensayos clínicos promovidos por la industria y en la mayoría de las de promotores independientes se incluía información sobre la existencia de un seguro de responsabilidad civil, proporcionándose en muchas ocasiones el nombre de la compañía de seguros y el número de la póliza (tabla 1). En cambio, solo en 2 HIP (4%), ambas del mismo promotor, se informaba de las exclusiones de la cobertura y no completamente. El resto se limitaba a recoger una frase genérica en la que se remitía al lector a la normativa vigente, con frecuencia mencionando el RD 223/2004.

### Algunas reflexiones y una propuesta

El estudio empírico que se ha descrito tiene la limitación fundamental de haber sido realizado en un solo CEI y de que el número de ensayos clínicos examinados fue pequeño; por tanto, no cabe realizar generalizaciones. No obstante, creemos que los datos

**Tabla 1**  
Información sobre los riesgos contenidos en las Hojas de Información al Paciente

	Total (n=46)	Industria farmacéutica (n=29)	Promotor independiente (n=17)	p <sup>a</sup>
Tiene un epígrafe específico (%)	43 (93)	29 (100)	14 (82)	0,02
Se informa de la gravedad (%)	14 (30)	11 (38)	3 (18)	0,20
Se informa de la muerte como desenlace, cuando es una posibilidad (%)	21 (46)	18 (62)	3 (18)	0,005
Se informa de la frecuencia de los riesgos	27 (59)	19 (65)	8 (47)	0,35
De forma cualitativa (%)	9 (20)	7 (24)	2 (12)	0,26
De forma cuantitativa (%)	18 (39)	12 (41)	6 (35)	0,76
N.º de tipos de riesgo distintos de los que se informa (aparatos/sistemas), media (DE)	7 (4)	8 (4)	6 (3)	0,08
N.º de páginas sobre riesgos				
Media (DE)	3 (2)	3 (2)	2 (2)	0,11
Porcentaje respecto al total de la HIP	26	24	29	0,71
N.º de palabras sobre riesgos <sup>b</sup>				
Mediana (intervalo intercuartílico)	892 (1.054)	1.217 (1.038)	592 (665)	0,003
Porcentaje respecto al total de la HIP	19	19	18	1
Se informa de la existencia de un seguro (%)	44 (96)	29 (100)	15 (88)	0,13
Se cita la compañía de seguros (%)	35 (76)	22 (76)	13 (77)	1
Se informa del número de póliza (%)	29 (63)	19 (65)	10 (59)	0,76
Se informa de que las reacciones adversas descritas NO las cubre el seguro (%)	2 (4)	2 (7)	0	0,52
Se informa de que el seguro NO cubre la falta de eficacia del tratamiento (%)	0	0	0	-
Se informa de que el seguro NO cubre los daños debidos a la evolución de la enfermedad (%)	2 (4)	2 (7)	0	0,52
Se informa de la inversión de la carga de la prueba de los daños durante el ensayo y hasta un año después (%)	0	0	0	-

HIP: Hoja de Información al Paciente.

<sup>a</sup> Para la comparación según el tipo de promotor (variables discretas: prueba exacta de Fisher; variables continuas: t de Student, o test de la suma de rangos de Wilcoxon cuando no se cumplieran criterios de normalidad y homogeneidad de las varianzas).<sup>b</sup> En 29 ensayos clínicos se disponía de la HIP en formato electrónico y se utilizó el contador del programa de tratamiento de textos Word de Microsoft Office<sup>®</sup>; en 17, la HIP no estaba disponible en formato electrónico y se hizo una estimación manual.

pueden servir para realizar algunas reflexiones sobre la información que se proporciona a los sujetos de investigación acerca de los posibles daños del ensayo clínico, el seguro de responsabilidad civil y las coberturas del mismo.

#### Sobre la Hoja de Información al Paciente

La cantidad de información que se proporciona a los sujetos de investigación en las HIP ha aumentado de forma considerable con el tiempo. En un análisis de las HIP de los ensayos clínicos remitidos entre 1994 y 1996 en 2 hospitales de la ciudad de Valencia, Ordovás Baines et al.<sup>10</sup> observaron que el número promedio de páginas era de 2,6 (1,3) y el número medio de palabras de 813 (460). Quince años después la cantidad de información se ha multiplicado por un factor de 4 en número de páginas o de 8 en el número de palabras (lo que indica que la densidad de información también se ha duplicado). Este incremento es especialmente notable en los ensayos que promueve la industria farmacéutica en comparación con los de promotores independientes, dato que no parece estar confundido por la fase de desarrollo en la que se realiza el ensayo clínico. En nuestra experiencia, es frecuente que los CEI soliciten en sus aclaraciones a los promotores que simplifiquen las HIP, pero la mayor parte de las veces con escaso éxito. El RD 223/2004 establece que la HIP «contendrá únicamente información relevante», pero sería importante que se concretara a qué se llama «relevante» y que se dieran instrucciones claras a promotores, investigadores y CEI sobre esta materia. Aunque en este estudio no se ha examinado la legibilidad de las HIP, no es muy aventurado decir que probablemente se ha avanzado poco o nada en esta materia.

#### Sobre la información de los posibles daños

La información sobre los riesgos para el sujeto de investigación es una parte fundamental de la HIP, tal como establecen todas las directrices éticas<sup>11–13</sup> y la normativa vigente<sup>1–3,6</sup>. En consecuencia, el hecho de que se dedique un amplio espacio a dicha información dentro de la HIP debe ser saludado, en principio, como algo positivo. No se encontraron diferencias en función del tipo de promotor en la proporción de información que representa esta información respecto al total de la HIP; en cambio, es llamativa la mayor frecuencia con la que se informa a los sujetos de la gravedad y frecuencia de las reacciones adversas, así como de un posible desenlace mortal, cuando el promotor es la industria farmacéutica, en comparación con los promotores independientes. Es posible que la información sobre los riesgos a los sujetos de investigación no responda solo a criterios puramente éticos, sino al afán del promotor de protegerse de posibles reclamaciones, siendo esta estrategia tal vez más evidente cuando el promotor es una compañía farmacéutica. Más tarde volveremos sobre este tema.

#### ¿Seguro o documento de asunción de responsabilidades?

En todos los ensayos clínicos examinados, incluso los de fase IV en condiciones de uso autorizadas, los promotores, sean de la industria farmacéutica o independientes, suscriben una póliza de seguro, lo que indica que, en la práctica, la excepción que contempla la normativa, entregando a cambio un documento de «asunción de responsabilidades», no se utiliza. Si se quisiera establecer una diferencia real, tal vez sería mucho más apropiado eliminar la necesidad de un seguro específico, como ha sugerido

recientemente la Sociedad Española de Farmacología Clínica en sus comentarios a la modificación en marcha de la Directiva europea<sup>14</sup>, y como, en efecto, se propone en el borrador que ha circulado la Comisión Europea<sup>15</sup>. Esto no significaría dejar sin protección a los sujetos, sino que los posibles daños que pudieran ocurrir fueran canalizados hacia el seguro que tienen las instituciones para cubrir la práctica clínica habitual, porque, salvo la aleatorización, no habría diferencia alguna con la práctica clínica. Sería el mismo argumento que se utiliza para los estudios observacionales.

#### *Sobre el seguro y sus coberturas*

Las razones éticas que demandan la existencia de un seguro que cubra los daños que sufra el paciente por su participación en una investigación clínica (que se aparte de la práctica clínica) son muy claras. Una investigación clínica se considera aceptable cuando cumple con los preceptos éticos y un CEI ha emitido un dictamen favorable<sup>16</sup>. Si después de ello, y de haber hecho los esfuerzos por minimizar los riesgos, un sujeto sufre un daño atribuible a su participación en la investigación (y que, por tanto, no habría sufrido en el caso de no haber participado en ella), se considera que *lo justo*, por su contribución al conocimiento que genera la investigación (que debe ser considerada como un bien público<sup>17</sup>), es atenderle médicamente de forma gratuita y compensarle económicamente por el menoscabo de su salud<sup>18</sup>. El beneficio potencial directo que podría obtener el sujeto con su participación no debería restar peso a este argumento moral, dado que dicho beneficio no está garantizado. Ahora bien, podría haber razones para establecer algún tipo de diferencia en aquellos estudios que tuvieran la perspectiva de un beneficio no alcanzable de ningún modo en la práctica clínica.

El valor de la normativa española es haber entendido bien, y mucho más precozmente que otros países, esta justificación moral de la compensación por daños. El problema es saber si las exclusiones que establece la normativa no están desvirtuando su proteccionismo. Si bien la primera exclusión puede considerarse razonable y también la tercera, aunque con matices (por ejemplo, quizá debería estar cubierto el daño por ineficacia cuando hay medicamentos autorizados disponibles para dicha enfermedad y no se han utilizado en el paciente, precisamente por su participación en la investigación), la segunda es definitivamente ambigua y, a nuestro juicio, se podría estar haciendo un uso perverso de dicha ambigüedad.

Empecemos por una cuestión puramente terminológica. El *Diccionario de la Real Academia Española* da varias acepciones para el término «propio/a», entre ellas 2 que nos parecen especialmente pertinentes para lo que nos ocupa: a) se dice de «lo característico, peculiar de cada persona o cosa», y b) (en filosofía) «se dice del accidente que se sigue necesariamente o es inseparable de la esencia y naturaleza de las cosas». Por tanto, las reacciones adversas propias serían las «características o peculiares» del medicamento en cuestión, o aquellas que ocurrirían «necesariamente» con la exposición al mismo. En nuestra opinión, dado el carácter multifactorial de las enfermedades, en general, y de las reacciones adversas<sup>19</sup>, en particular, se podría aplicar este adjetivo a muy pocas reacciones adversas. En todo caso, lo que resulta difícilmente aceptable es que la mera descripción en la HIP convierta en «propias», «características» o «peculiares» del medicamento las posibles reacciones adversas asociadas a un medicamento. Es fuertemente sospechoso que esta sea una interpretación interesada y hace inevitable la suspicacia de pensar que el propósito de la extensa información que se ofrece en la hoja de información al sujeto de investigación sobre los riesgos del ensayo, que ocupan aproximadamente un quinto del total, no es tanto (o no solo) cumplir con el precepto ético de informar a los sujetos, sino más bien (o también) el de defenderse de posibles reclamaciones

por daños atribuibles al ensayo. Porque una vez sentada la asunción de que «propio» es lo que se describe en la HIP, el razonamiento con el que se continúa es que los daños derivados de las reacciones adversas descritas en la HIP no están cubiertos porque el sujeto de investigación los *ha asumido* al firmar el consentimiento informado (la doctrina del *volenti non fit injuria*). Pero, dejando al margen las importantes razones de justicia que desarmarían este argumento<sup>18</sup>, su punto más débil es que prácticamente nunca se informa al sujeto de investigación, de forma explícita, sobre las exclusiones de la cobertura del seguro. En la mayor parte de los casos, las HIP se limitan a mencionar las condiciones del Real Decreto 223/2004, como si el sujeto de investigación tuviera la capacidad de localizar, analizar e interpretar, por sus propios medios, lo que dice la normativa, por más que todos los ciudadanos estemos obligados a su conocimiento.

Es pertinente preguntarse si se establecen exclusiones similares a la cobertura del seguro en otros países de nuestro entorno. La Directiva europea 20/2001/EC no establece ninguna exclusión o limitación. En un estudio reciente, Gainotti y Petrini<sup>20</sup> han comparado las distintas normativas de 7 países europeos en materia de seguros y han encontrado que 3 incluían limitaciones diversas (Holanda, Reino Unido y España) y 4 no (Bélgica, Francia, Alemania e Italia). Aunque el Reino Unido se incluye en dicho estudio entre los países que establecen limitaciones, conviene aclarar que en las directrices de la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica<sup>21</sup>, que sirve de referencia para ese país, se dice textualmente que «el hecho de que la reacción adversa causante del daño fuera predecible, o el hecho de que el paciente hubiera consentido libremente (por escrito o de otro modo) en participar en el ensayo, no deberían excluir a un paciente de la consideración de una posible compensación», con lo que se separa claramente de la exclusión que establece la normativa española. En cambio, estas directrices sí excluyen las compensaciones por falta de eficacia del medicamento o del placebo.

#### *Una propuesta*

Se nos ocurren 2 iniciativas que cabría adoptar. La primera es que las autoridades aclaren si la interpretación que están haciendo las compañías de seguros de la normativa es correcta. Si así fuera, los CEI deberían exigir a los promotores que incluyeran, de forma explícita, en las HIP, que las reacciones adversas descritas en dicho documento no serán objeto de resarcimiento, al considerar que el sujeto las asume libre y voluntariamente con la firma del consentimiento. Del mismo modo, se les debería informar que tampoco lo serán los daños derivados de la evolución de su enfermedad o de la ineficacia del tratamiento que se ensaya. Es posible que esta información disuada a algunos sujetos de su participación en el ensayo clínico, pero esta situación, siendo indeseable, sería éticamente más preferible que la ocultación de dicha información, intencionada o no. La segunda iniciativa que proponemos es que, ahora que está revisándose la normativa europea<sup>15</sup>, y que hará necesaria una revisión de la normativa española, sería el momento para constituir un grupo de expertos que reflexionara sobre las condiciones actuales del seguro y sus exclusiones y, una vez alcanzada una conclusión, se hiciera una redacción clara de la normativa.

#### **Conclusiones**

Los sujetos de investigación reciben por escrito una cantidad ingente de información sobre el ensayo clínico y, en especial, sobre los riesgos que entraña. Así mismo, en prácticamente todos los ensayos se les informa de la existencia de un seguro de responsabilidad civil, pero muy rara vez se les indica, de forma

explícita, sobre las exclusiones de la cobertura, en especial la que se refiere a la exclusión de los daños resultantes de las reacciones adversas descritas en la HIP. Como tales exclusiones dejan sin efecto la posibilidad de una reclamación, se considera que los sujetos de investigación deben conocerlas y, por tanto, los CEI deberían exigir que se advirtiera a los sujetos de dichas exclusiones.

### Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer los comentarios al texto de César de la Fuente Honrubia (AEMPS), María Serrano Castro (AEMPS) y Pilar Nicolás (Universidad de Deusto).

### Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de Jul, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178 de 27/07/2006. p. 28122-65.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
3. Directiva 2001/20/CE del Parlamento y del Consejo, de 4 de abril de 2001, 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 con medicamentos de uso humano. DOCE núm L121 de 1/05/2001. p.34-44.
4. Ley 25/1990, de 20 de Dic, del Medicamento. BOE núm 306 de 22/12/1990. p. 38228-46.
5. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 114 de 13/05/1993. p. 14346-64.
6. Ley 14/2007, de 3 de Jul, de investigación biomédica. BOE núm 159 de 7/07/2007. p. 28826-48.
7. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos: fundamentos básicos, metodología y práctica. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994.
8. Elliott C. Justice for injured research subjects. *N Engl J Med*. 2012;367:6–8.
9. CAIBER. El seguro en los ensayos clínicos: desmontando mitos. Instituto de Salud Carlos III, 9 de febrero de 2012 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/14429-el-seguro-algo-mas-que-un-simple-tramite-en-los-ensayos-clinicos.html>
10. Ordovás Baines JP, López Briz E, Urbietta Sanz E, Torregrasa Sánchez R, Jiménez Torres V. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90–4.
11. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1979 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
12. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
13. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas\\_eticas\\_internacionales.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm)
14. Avendaño Solá C, Delgadillo Duarte J, de Abajo FJ, Sanz N. Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (ii): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:574–8.
15. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)
16. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701–11.
17. Owen Schaefer G, Emanuel E, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. *JAMA*. 2009;302:67–72.
18. Childress JF. Compensating injured research subjects: I. The moral argument. *Hastings Cen Rep*. 1976;6:21–7.
19. De Abajo FJ. Las bases epidemiológicas de la farmacovigilancia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ, editors. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010. p. 47–66.
20. Gainotti S, Petrini C. Insurance policies for clinical trials in the United States and in some European countries. *J Clin Res Bioeth*. 2010;1:101. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9627.1000101>.
21. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Clinical trials compensation guidelines, 1991 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/ct-compensation.aspx>



Investigación clínica y bioética

## Aspectos prácticos de la nueva normativa para el almacenamiento de muestras destinadas a la investigación en España

Practical issues of the new normative of research samples storage in Spain

Javier García del Pozo\*, María Concepción Martín-Arribas y Javier Arias-Díaz

Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2012

Aceptado el 13 de diciembre de 2012

On-line el 21 de febrero de 2013

### Introducción

Algunos de los avances más recientes e importantes en investigación biomédica se han realizado utilizando muestras y datos procedentes de seres humanos. En los últimos años, la experimentación *in vitro* ha crecido de manera muy importante, unida a los más novedosos desarrollos técnicos en el campo de la biología molecular. La disponibilidad de muestras biológicas de alta calidad para la investigación es un paso previo y fundamental para que estos estudios puedan realizarse y consigan alcanzar sus objetivos<sup>1,2</sup>.

Por otra parte, el uso de muestras biológicas procedentes de seres humanos tiene implicaciones éticas y legales importantes. Las muestras biológicas son soporte de datos genéticos, capaces de revelar el estado de salud de una persona, o la propensión de la misma o de sus familiares a sufrir enfermedades<sup>2,3</sup>. Los principios de protección de la confidencialidad y de la intimidad deben ser aplicados cuidadosamente.

Aunque en España existe abundante normativa sobre investigación biomédica, y particularmente sobre ensayos clínicos con medicamentos<sup>4</sup>, 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)<sup>5</sup>, que en parte pretendía cubrir el déficit señalado. En desarrollo de la misma se publicó el Real Decreto 1716/2011 de biobancos, que entró en vigor el 2 de junio de 2012<sup>6</sup>. Su objeto es garantizar el proceso que se presenta en la figura 1.

La entrada en vigor de este Real Decreto hace oportuna una revisión sobre su contenido e implicaciones prácticas.

### Marco normativo

La normativa vigente en España relativa a la utilización de muestras biológicas de origen humano y a sus datos asociados se encuentra integrada, esencialmente, por:

- 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 Medicina de 1997<sup>7</sup>.
- La Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el Real Decreto 1720/2007, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la misma<sup>8</sup>.
- La Ley 41/2002, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, y legislación autonómica en la materia<sup>9</sup>.
- La LIB y el Real Decreto 1716/2011.

Junto con lo anterior, existen directrices internacionales<sup>10-12</sup> en la materia que complementan las normas vinculantes citadas anteriormente y que se refieren a la investigación en humanos.

Como se puede apreciar, se trata de normas muy recientes, pese a que el almacenamiento de muestras con fines de investigación se viene llevando a cabo desde antiguo. El Real Decreto 1716/2011 es el último eslabón legislativo en la materia y, en cierta manera, parece cerrar el desarrollo normativo estatal, al establecer los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica, desarrollar el régimen del tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica previsto en la LIB y regular el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Junto con lo anterior, debe contemplarse la normativa que en la materia puedan promulgar las Comunidades Autónomas, aspecto este que queda contemplado en el preámbulo del Real Decreto.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jgpozo@isciii.es](mailto:jgpozo@isciii.es) (J. García del Pozo).

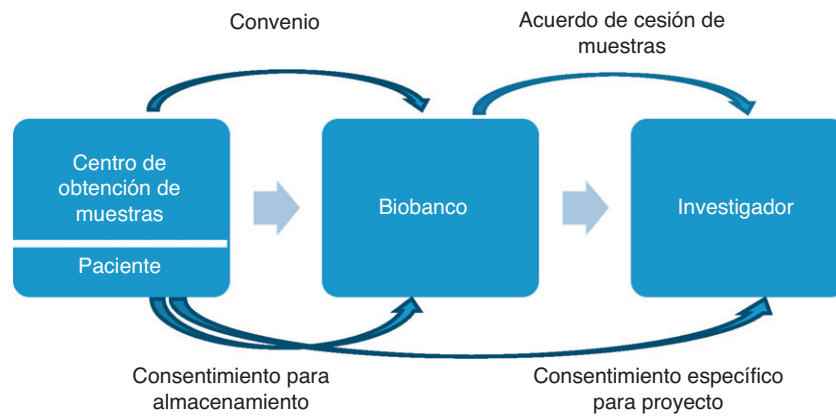


Figura 1. Principales procesos y agentes implicados en la investigación con muestras biológicas de origen humano.

## Real Decreto de biobancos

### Ámbito de aplicación. Implicaciones en materia de ensayos clínicos

Las disposiciones de este Real Decreto son de aplicación tanto a los biobancos con fines de investigación como a las colecciones de muestras biológicas y a las muestras utilizadas en proyectos de investigación, incluidas las que se utilicen en el marco de un ensayo clínico. Aunque los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios se regirán por su normativa específica, las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios quedan incluidas en el ámbito de aplicación, una vez terminado el ensayo clínico correspondiente y siempre que entren a formar parte de una colección o de un biobanco. Se entiende que las muestras biológicas que se pudieran recoger en un estudio postautorización de tipo observacional con medicamentos o productos sanitarios entran en el ámbito de aplicación del Real Decreto.

El Real Decreto es aplicable a las muestras obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos, en tanto todas o algunas de las muestras se vayan a utilizar también con fines de investigación biomédica. Este apartado es particularmente importante porque implica que cualquier colección de muestras con fines asistenciales (por ejemplo, un departamento de Anatomía Patológica de un hospital) debe adoptar el régimen de biobancos en tanto que alguna de sus muestras pueda ser utilizada en investigación, lo cual resultaría bastante habitual en un hospital universitario. Como las muestras almacenadas en uno de estos departamentos se suelen contar por decenas de miles, es impensable suponer que todas ellas entren simultáneamente a formar parte del «biobanco». Lo esperable es que la incorporación se vaya haciendo de forma gradual, aprovechando solicitudes concretas de conjuntos específicos de muestras por parte de investigadores (tabla 1), con las siguientes ventajas:

1. Probablemente no se incorporarían todos los archivos históricos, sino que irían incorporándose aquellos de mayor interés, que son los que serían más solicitados por los investigadores.
2. El esfuerzo de comprobar los consentimientos informados, la necesidad de re consentimiento, la anonimización, etc., se llevaría a cabo únicamente la primera vez que fuese solicitado este grupo/colección/tipo de muestras, pues, una vez integrados en el régimen de biobanco, las siguientes cesiones conllevarían un procedimiento simple.

Finalmente, conviene señalar que, aunque las muestras se utilicen exclusivamente para fines distintos de la investigación, e incluso de la asistencia, por ejemplo con fines docentes, sigue

aplicándose la normativa sobre protección de datos de carácter personal, que resulta, si cabe, en mayores exigencias de garantías que la propia LIB, dado que esta última permite una mayor flexibilidad en el régimen de cesión para las muestras de los biobancos.

Es relevante la adecuada comprensión de que el término «biobanco» no solo se refiere a la estructura física, sino también, y sobre todo, al régimen aplicable a las muestras que bajo ese título se almacenen, y que debido a las garantías adicionales que este régimen incorpora, permite el uso de las muestras para cualquier investigación biomédica y que las mismas sean cedidas a terceros en las condiciones previstas.

### Regímenes de utilización y/o almacenamiento de muestras

El Real Decreto clarifica considerablemente las previsiones de la LIB a este respecto y distingue claramente (art. 22) 3 únicas posibilidades para las muestras humanas con fines de investigación biomédica:

- Proyecto concreto.
- Colección.
- Biobanco.

La recogida de muestras para un proyecto concreto implica un marco temporal determinado, que finaliza al terminar el proyecto específico. Si se decide un nuevo uso, y no se ha previsto en el consentimiento inicial, se debe recabar un nuevo consentimiento para almacenamiento en forma de colección o en régimen de biobanco, que conllevará también la obligatoriedad de inscripción en el Registro Nacional de Biobancos.

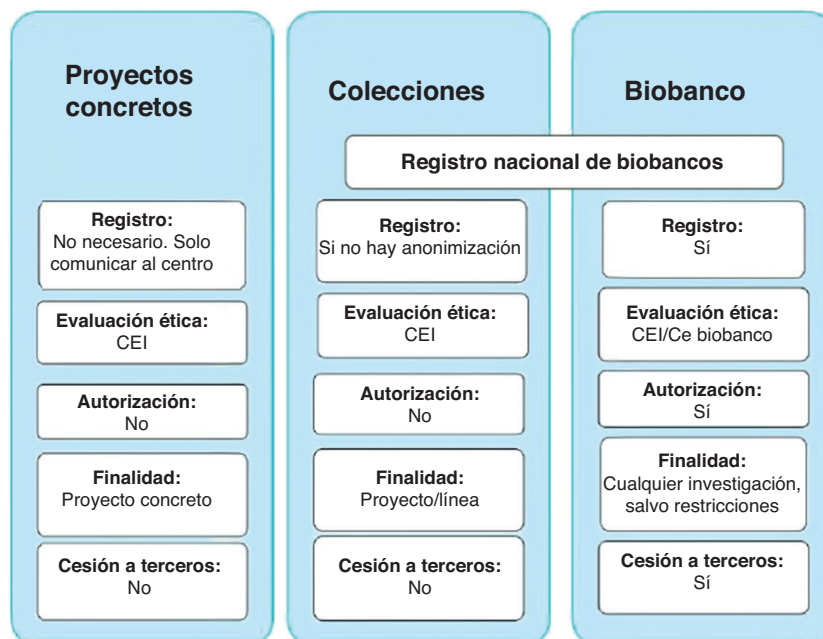
El Real Decreto define colección de muestras biológicas de origen humano como el «conjunto ordenado y con vocación de permanencia de muestras biológicas de origen humano conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco». El requisito de que estén fuera del ámbito organizativo del biobanco

Tabla 1

Posible estrategia para la incorporación progresiva de archivos diagnósticos históricos en un biobanco

Se puede crear y autorizar sin problemas un biobanco genérico con pocas o ninguna muestras de entrada
Se pueden ir paulatinamente incorporando muestras <i>prospectivas</i> de aquellas enfermedades que puedan ser prioritarias para el centro, siempre que cuenten con los correspondientes consentimientos de los pacientes
En caso de que un investigador del centro solicite muestras <i>retrospectivas</i> del archivo diagnóstico, debe someter la solicitud a los comités del biobanco para que decidan sobre las posibilidades de cesión y, de paso, la posibilidad de que las muestras pasen a formar parte del biobanco





**Figura 2.** Régimen de utilización de muestras previsto en el Real Decreto 1716/2011. CE biobanco: Comité de Ética en biobanco; CEI: Comité de Ética de la Investigación.

se refiere a que no estén incluidas en el régimen de cesión propio de los biobancos, no necesariamente a que se encuentren físicamente fuera de un biobanco.

Las colecciones deben inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos y deben contar con un investigador responsable, no pudiendo ser cedidas a terceros. Además, el consentimiento informado para las colecciones no puede ser amplio, debe ser restringido para una línea o tipo de investigación concreto.

Por último, 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 características de cada una de las finalidades de la obtención de muestras se presentan en la figura 2.

#### Autorización para la constitución y el funcionamiento de los biobancos

La autorización para la constitución y el funcionamiento de un biobanco corresponde a la autoridad competente de la Comunidad Autónoma donde se asiente, sin perjuicio de las competencias atribuidas a la Administración General del Estado para la creación de Biobancos Nacionales.

Los requisitos mínimos para la concesión de la autorización para la constitución y el funcionamiento de un biobanco son los siguientes:

- Que la organización, los objetivos y los medios disponibles del biobanco justifiquen su interés biomédico.
- Que se haya designado a la persona titular de la dirección científica del biobanco y a la persona responsable del fichero.
- Que el biobanco esté adscrito a 2 comités externos, uno científico y otro de ética.
- Que la actividad del biobanco no implique ánimo de lucro. No obstante, el biobanco podrá repercutir con la cesión de cada muestra los costes ocasionados.
- Que se haya inscrito el fichero de datos en el Registro General de Protección de Datos de la Agencia Española de Protección de Datos o equivalente.

- Que cuente con las instalaciones y los medios indispensables para garantizar la conservación de las muestras en condiciones de calidad adecuada.

Dicha autorización se concede, en principio, por un período indefinido, si bien cualquier modificación sustancial requiere autorización previa. Por el contrario, las modificaciones no sustanciales no requieren autorización previa, si bien deben ser notificadas de inmediato.

#### Organización de los biobancos

La LIB dota a los biobancos de una estructura definida que garantice el cumplimiento de los requisitos éticos, legales y de calidad exigibles en el ámbito de la investigación. De este modo, un biobanco debe contar con:

1. Responsable: persona física o jurídica que ostente su titularidad.
2. Estructura:
  - Director científico.
  - Responsable del fichero de datos.
  - Sendos comités de expertos, uno científico y otro de ética, ambos externos.

En cuanto a los comités externos del biobanco, el Real Decreto especifica que estarán integrados cada uno de ellos por un mínimo de 4 miembros con conocimientos suficientes en las materias relacionadas con las funciones a desarrollar, y que no tengan participación directa en la actividad del biobanco. Asimismo, deberán abstenerse en caso de conflicto de interés en relación con algún asunto concreto.

Para la consideración de que los comités sean «externos» bastaría con que ninguno de sus miembros forme parte de la estructura del biobanco o presente algún tipo de conflicto de interés con el mismo, independientemente de que puedan pertenecer o no a la institución en la que se desarrollan las actividades del biobanco. El papel fundamental de ambos comités será informar sobre los aspectos éticos y científicos, respectivamente, de las incorporaciones de

colecciones al biobanco y las cesiones de muestras por parte del mismo a terceros. Una última garantía de transparencia en su funcionamiento se recoge en la obligación que impone al biobanco de publicitar la identidad de los miembros que componen los comités externos.

Desde un punto de vista práctico, el Real Decreto se anticipa a la realidad existente, permitiendo que las funciones del Comité de Ética externo puedan ser asumidas por un Comité de Ética de la Investigación ya existente, que aplicará su propio reglamento.

Por otro lado, está previsto que 2 o más biobancos puedan funcionar conjuntamente, bajo 2 modalidades:

- Biobanco en red: estructura organizativa central, actividad descentralizada. Se requiere nombrar un responsable en cada centro o área.
- Red de biobancos: estructura organizativa y actividad descentralizada. Se trata, en realidad, de varios biobancos que acuerdan un tipo común de funcionamiento y lo plasman en convenios y/o en el reglamento interno.

#### *Consentimiento informado e incorporación de muestras a los biobancos*

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. El Real Decreto precisa la información que debe contener el documento para el sujeto fuente.

En el proceso de toma de muestras deberá contemplarse de forma independiente el consentimiento para el uso en investigación del correspondiente a la realización del acto diagnóstico o terapéutico. 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 relación con el consentimiento informado para el almacenamiento de muestras con fines de investigación, el Real Decreto subraya la necesidad de garantizar al sujeto fuente la facultad de elegir el destino concreto de sus muestras para investigación, si desea que se utilicen únicamente para un proyecto concreto o que sean almacenadas para su uso posterior, bien en forma de colección, bien ingresadas en un biobanco. Ello requeriría, si no documentos diferentes, sí al menos un documento con distintas casillas que permitan marcar por separado qué se consiente y qué no.

Con la entrada en vigor del Real Decreto, el régimen de obtención y cesión de muestras queda plenamente configurado. Así, dependiendo de si se trata de colecciones anteriores a la LIB o posteriores, y del alcance del consentimiento prestado, se concretan las siguientes posibilidades:

1. Para las colecciones de muestras obtenidas antes de la entrada en vigor de la LIB:
  - a) Si se dispone de consentimiento informado genérico para investigación.

La disposición transitoria segunda de la LIB precisa que 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.

- b) Si no se dispone de consentimiento informado.

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 (entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados), 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:

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

2. Para el caso de una colección de muestras obtenidas después de la entrada en vigor de la LIB:

- a) Si no se dispone de consentimiento informado para el almacenamiento de las muestras.

En este caso, la única opción es recabar el consentimiento del donante para el almacenamiento en biobanco.

- b) Si se dispone de consentimiento para su utilización en un proyecto concreto.

Podrán incorporarse físicamente al biobanco, pero su cesión por el mismo solo podrá hacerse para ese proyecto concreto, y se trataría de muestras conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto. La única opción para que puedan incorporarse al biobanco de manera completa es que se recabe el consentimiento informado para almacenamiento en el biobanco.

- c) Si se dispone de consentimiento para su utilización en una línea de investigación.

Podrán incorporarse físicamente al biobanco, pero su cesión por el mismo solo podrá hacerse para esa línea de investigación concreta, y se trataría de una colección de muestras. La única opción para que se incorporen al biobanco de manera completa es que se recabe el consentimiento informado para almacenamiento en el biobanco.

En todos los casos debe contemplarse que el documento de consentimiento informado podría incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras, que deberá ser siempre respetada.

#### *Obtención o utilización de muestras biológicas de personas fallecidas*

Tanto la LIB como el Real Decreto contemplan la obtención y almacenamiento de muestras biológicas de personas fallecidas para investigación. La misma 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, es decir, 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 mas próximos del fallecido y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario, y se dejará constancia de las consultas realizadas». Ni la LIB ni el Real Decreto establecen requisitos adicionales al respecto, por lo que se entiende que las indagaciones que se realicen en este sentido

deberán ser las razonables y quedar documentadas. El Comité de Ética en Investigación del centro desempeña aquí un papel importante, puesto que solo podrán destinarse estas muestras para investigación previo su dictamen favorable.

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 (art. 33.3). Se entiende que este podrá ser un centro asistencial, un proveedor de servicios funerarios, el Instituto Anatómico Forense, o el tanatorio correspondiente.

#### *Prioridad de los intereses asistenciales del sujeto fuente*

Para evitar la posibilidad real de que la partición de la muestra para usos en investigación resulte en insuficiente material remanente para el uso diagnóstico o terapéutico primario de la misma, el Real Decreto establece (art. 25):

1. «Cuando las muestras fuesen obtenidas con finalidad primariamente diagnóstica o terapéutica, el uso para investigación de las mismas en ningún caso podrá comprometer aquellos fines».
2. «Corresponderá al profesional responsable del uso diagnóstico o terapéutico de la muestra, previo consentimiento del sujeto fuente, la asignación de una parte de la misma para su uso en investigación».

Además, independientemente de que las muestras se donasen primariamente para investigación:

3. «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».

#### *Registro Nacional de Biobancos*

Uno de los objetivos del Real Decreto es desarrollar el Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Este Registro será público e informativo y contará con 2 secciones, una dedicada a los biobancos y otra a las colecciones de muestras.

Los datos relativos a las autorizaciones de constitución y funcionamiento de los biobancos deben ser comunicados al Registro por las autoridades competentes en el plazo de 2 meses tras la notificación de la resolución al interesado, o tras la recepción de las comunicaciones de modificaciones no sustanciales. Por otro lado, los datos informativos relativos a colecciones de muestras no anonimizadas deben ser comunicados por el investigador responsable.

El texto precisa que a cada biobanco o colección inscritos se le asignará un número de hoja registral o número de orden, y que en el caso de que se trate de una red de biobancos, cada biobanco tendrá su propia entrada en el Registro. Por el contrario, un biobanco en red tendrá un único asiento registral, correspondiente al nodo coordinador.

En la página web del Instituto de Salud Carlos III se encuentran los formularios para el registro de biobancos y colecciones, el acceso a los datos públicos del Registro y un documento de preguntas y respuestas frecuentes, tanto sobre el Registro como sobre el Real Decreto.

#### *Régimen transitorio para biobancos y colecciones existentes*

El Real Decreto establece que las colecciones previas deberán ser comunicadas en el plazo de 6 meses tras la entrada en vigor del

mismo. Igualmente, las personas responsables de los biobancos deberán solicitar su autorización ante la Comunidad Autónoma. Se precisa que mientras no se les haya autorizado, se considerará que las muestras que integran dichos biobancos forman parte de una colección y funcionarán como tal.

#### **Discusión**

El modelo de gestión de muestras biológicas humanas con fines de investigación que se plantea en el Real Decreto 1716/2011 persigue el objetivo de facilitar a los investigadores el acceso al mayor número posible de muestras y con los requisitos indispensables de calidad, gratuidad y transparencia que hagan posible el desarrollo de proyectos de investigación de alta calidad, con el máximo respeto a la voluntad de los donantes. A diferencia de otros países en los que la regulación ha partido de la creación de biobancos nacionales o proyectos a gran escala, en nuestro país se ha querido normalizar el uso de muestras biológicas con fines de investigación teniendo en cuenta el gran número de muestras que se custodian en el Sistema Nacional de Salud, Organismos Públicos de Investigación o Universidades.

El principal problema que se le plantea al investigador a la hora de utilizar las muestras es la necesidad de contar con un consentimiento adecuado por parte de los donantes. El consentimiento «en blanco» no sería aceptable desde el punto de vista ético o legal, y el consentimiento específico requeriría contactos repetidos con los sujetos fuente. El problema de la amplitud del consentimiento queda resuelto en la LIB mediante el régimen que define para los biobancos, que permite gran flexibilidad en la utilización de las muestras, sin tratarse de un consentimiento «en blanco». Las garantías que ofrece un biobanco autorizado con este régimen de utilización y/o almacenamiento de muestras (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.

El segundo gran problema que plantean las muestras no anonimizadas es la posibilidad de vulneración de la confidencialidad, que podría eventualmente traducirse en una cierta estigmatización del sujeto fuente o familiares ante, por ejemplo, oportunidades laborales o el contrato de un seguro de vida. El Real Decreto, para garantizar la protección de los datos de carácter personal del sujeto fuente, 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. El biobanco también es responsable de garantizar que la transferencia de muestras y datos se realice de modo seguro; así, el país o la institución que recibe las muestras deberá cumplir con los mismos requisitos de seguridad que los existentes en nuestro país.

Un aspecto muy discutido en relación con los biobancos es el referido a la devolución de los resultados al donante de aquellas investigaciones que se realicen con sus muestras. En la normativa española se reconoce este derecho, incluidos los datos individuales que pudieran ser relevantes para la salud del donante. Incluso en el Real Decreto se contempla el papel del Comité de Ética externo en cuanto a decidir los casos en los que será imprescindible el envío individualizado de información al sujeto fuente.

En el caso del uso de muestras almacenadas en régimen de colección, uno de los aspectos que plantean mayor problema es la amplitud del consentimiento, ya que resulta con frecuencia difícil delimitar el ámbito de una línea de investigación. Ello tiene una importante repercusión en cuanto a que puede determinar la necesidad o no, a juicio del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, de solicitar un nuevo consentimiento para un proyecto concreto que se pretenda enmarcar en dicha línea. En ciertas áreas de vanguardia es particularmente notoria la dificultad para 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.

Otro de los temas que se han suscitado con la publicación del Real Decreto está en relación con su aplicación a las muestras recogidas durante el desarrollo de ensayos clínicos con medicamentos. El art. 1 de la LIB, en que se define el objeto y ámbito de aplicación de la misma, específica: «La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica». Esta exclusión genérica de los ensayos clínicos con medicamentos creaba cierta incertidumbre acerca de si se incluía o no en la regulación de biobancos y colecciones el almacenamiento de muestras obtenidas con motivo de ensayos clínicos con medicamentos. Este aspecto queda aclarado por el Real Decreto, que hace referencia específicamente a dichas muestras tanto en su preámbulo como en el propio articulado.

## Conclusiones

El nuevo marco normativo, que el Real Decreto 1716/2011 de biobancos dibuja, conlleva cambios organizativos en los biobancos existentes, así como en aspectos prácticos relacionados con el tratamiento de muestras biológicas con fines de investigación. El conocimiento de esta nueva normativa resulta relevante para su adecuada implementación. Es de esperar que la norma contribuya a la investigación de calidad, para lo cual es imprescindible que se desarrolle con respeto de los derechos de los sujetos involucrados y bajo unas determinadas garantías.

## Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a

todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Martín Arribas MC, Arias Díaz J. Biobancos y utilización de muestras de origen humano en investigación quirúrgica. Marco normativo actual. *Cir Esp*. 2011;89:207–12.
- García Sánchez MI, Gamero García MA, Izquierdo Ayuso G. Biobancos: una herramienta necesaria para el futuro de la investigación biomédica. *Rev Esp Esclerosis Multiple*. 2010;14:14–21.
- Bosch-Comas A, Morente M. Importancia de los biobancos para el desarrollo biomédico en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:643–4.
- Cabrero Feliu L, de Abajo Iglesias FJ, de la Fuente Honrubia C, Serrano Castro MA. Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:118–25.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm 159 de 4/07/2007. p. 28826–48.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm 290 de 2/12/2011. p. 128434–45.
- 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. BOE núm 251 de 20/10/1999.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm 298 de 14/12/1999. p. 43088–99.
- Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm 274 de 15/11/2002. p. 40126–32.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Seúl 2008 [consultado 27 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva 2002 [consultado 27 Abr 2012]. Disponible en: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf)
- UNESCO. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, promovida por la UNESCO y aprobada el 16 de octubre de 2003 [consultado 27 Abr 2012]. Disponible en: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Humphreys K, Maisel NC, Blodgett JC, Fuh IL, Finney JW. Extent and reporting of patient nonenrollment in influential randomized clinical trials, 2002 to 2010. *JAMA Intern Med* 2013;173:1029-31.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la *Web of Science* con el fin de identificar los 20 ensayos clínicos más influyentes publicados en inglés entre 2002 y 2010, sobre 14 enfermedades.

Se reunieron 280 ensayos. Se examinó la información sobre sujetos no incluidos en el ensayo que habían sido cribados y no incluidos, los que cumplían criterios y los que no y el número de los que los cumplían que aceptaron participar en el ensayo. Cuando se daba, también se recogió la razón para no participar.

Sólo 145 ensayos (51,8%) dieron información suficiente para que se pudiera calcular la tasa de no participación. Estos ensayos tuvieron una tasa media de no participación de 40,1% (DE=23,7%). Para 6 de las 14 enfermedades, entre los ensayos influyentes, hubo por lo menos uno con una tasa de no participación de más de 90%.

Sólo 98 ensayos (35%) dieron suficiente información para clasificar las razones para no participar. En estos ensayos, una media de 27,3% de los no participantes no cumplían los criterios de inclusión, un 11,2% rechazó participar y un 3,7% no participó por otras razones.

- Vale CL, Tierney JF, Burdett S. Can trial quality be reliably assessed from published reports of cancer trials: evaluation of risk of bias assessments in systematic reviews. *BMJ* 2013;346:15.

Cuando se realiza un metanálisis, ya sea de ensayos clínicos o bien de estudios observacionales, es preciso evaluar la probabilidad de sesgo en cada uno de los estudios incluidos.

Los autores de este trabajo se preguntaron si se puede evaluar de manera fiable la probabilidad de sesgo en ensayos clínicos en oncología, solamente a partir de los artículos publicados.

Dos autores realizaron las evaluaciones de riesgo de sesgo, con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Cochrane Collaboration, siguiendo el Manual de Instrucciones de la Cochrane. Cada ensayo fue evaluado en determinados aspectos concretos, y en conjunto. Las evaluaciones se realizaron en primer lugar sobre la publicación solamente y después con la información suplementaria suministrada junto con la publicación principal. Ambas evaluaciones fueron comparadas y se calculó un porcentaje de acuerdos entre las dos; se consideró que el acuerdo era bajo si era de menos de 66%, aceptable si era de 66% a 89%, y bueno si era de más de 90%.

Se observó acuerdo entre las dos formas de evaluar en la generación de secuencia de aleatorización y en los resultados incompletos. Para el enmascaramiento de la aleatorización, la notificación selectiva de resultados y el riesgo global de sesgo, el acuerdo entre los dos métodos fue bajo. La información suplementaria redujo la proporción de evaluaciones inconcretas en todos los dominios. Esta menor proporción

determinó un aumento del número de ensayos evaluados con bajo riesgo de sesgo y por lo tanto disponibles para ser incluidos en metanálisis, de 23% con las publicaciones solamente, a 66% con las publicaciones y la información suplementaria.

Los autores concluyen que la mala descripción de un ensayo clínico no implica necesariamente que la calidad metodológica del diseño, la realización o el análisis de resultados del ensayo sea deficiente. Obtener información adicional de los ensayos podría garantizar una evaluación más precisa del riesgo de sesgo y, si están disponibles, los análisis estadísticos pueden reducir o superar algunos sesgos potenciales.

- Clark T, Berger U, Mansmann U. Sample size determinations in original research protocols for randomised clinical trials submitted to UK research ethics committees: review. *BMJ* 2013;346:13.

El cálculo del tamaño de la muestra es una parte importante del proceso de planificación del diseño de los ensayos clínicos. La publicación del tamaño de la muestra es muy a menudo incompleta en los protocolos del proyecto original. Por ello muchas veces la fiabilidad de los datos del proceso y la validez de la determinación de la muestra quedan en duda.

Los resultados de este estudio sugieren que la mayoría de los protocolos de investigación no contenían suficiente información para permitir que el tamaño de la muestra pueda ser reproducida o la plausibilidad de las hipótesis de diseño validada. Es necesaria una mayor transparencia en todo el proceso.

- Panagiotou OA, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Comparative effect sizes in randomised trials from less developed and more developed countries: meta-epidemiological assessment. *BMJ* 2013; 346:13.

Los resultados de esta evaluación metaepidemiológica de ensayos clínicos realizados en países desarrollados y en países no desarrollados, identificados en la base de datos de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, en la que se evaluó la variable mortalidad, indican que los ensayos realizados en países menos desarrollados muestran en ocasiones resultados significativamente diferentes de los obtenidos en países desarrollados y por término medio el efecto del tratamiento es más favorable en los ensayos realizados en países menos desarrollados.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### XXVI Congreso de la SEFC en Cádiz (17-18 de octubre de 2013).

El plazo para enviar comunicaciones al congreso se ha ampliado hasta el 20 de julio de 2013.

El programa completo del congreso, así como toda la información necesaria para la inscripción y envío de comunicaciones se pueden consultar en la siguiente dirección:

<http://www.sefc-cadiz2013.com>

**próximo número**

**n° 85**  
septiembre-octubre de 2013

---