

16

El papel de los biobancos  
en la investigación clínica

Una nueva plataforma de servicio  
para el desarrollo de la investigación traslacional

SANDRA ZAZO  
FEDERICO ROJO

## SUMARIO

1. Introducción .....	418
2. Definición de un biobanco: sobre las muestras y las leyes .....	419
2.1. Tipos de biobancos .....	421
2.2. Estructura y organización .....	421
2.3. Aspectos ético-legales .....	425
3. ¿Para qué podemos utilizar los biobancos? .....	427
4. Modo de funcionamiento y trabajo de los biobancos .....	428
5. Muestras biológicas y biobancos: aspectos no resueltos .....	429
5.1. Muestras biológicas en ensayos clínicos y uso de archivos históricos ..	429
5.2. Colecciones de muestras .....	431
5.3. Retorno de datos .....	432
5.4. Sostenibilidad de los biobancos .....	432
Referencias .....	434

### LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los biobancos son infraestructuras de alto valor estratégico, públicas o privadas, sin ánimo de lucro, responsables de la obtención, custodia y cesión de las muestras biológicas humanas destinadas a la investigación biomédica, organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, y reguladas por una legislación específica.
2. Según marca la legislación vigente, los biobancos deben contar en su estructura con un titular, un director científico, un responsable de fichero y dos comités externos, uno científico y otro ético.
3. Existe una controversia sobre la relación de los biobancos con la gestión de muestras biológicas obtenidas en ensayos clínicos, ya que no se han regulado en la ley aspectos como el de si la gestión de las muestras biológicas procedentes de servicios asistenciales hospitalarios y que son requeridas por un ensayo clínico deben pasar por el régimen de biobanco.
4. La figura de las colecciones de muestras biológicas, reconocida como tal en la legislación vigente, ha generado una fuente de conflictos con la propia filosofía de creación de los biobancos, ya que permite que se establezca una competencia de investigación sobre muestras que escapa a los requerimientos éticos, legales y de calidad exigidos a los biobancos.
5. La sostenibilidad económica actual de los biobancos es incierta, ya que aunque la evolución natural de su financiación debería tender a la integración por parte de las instituciones que los albergan, la actual situación dificulta este proceso. Además, los costes repercutibles en la propia cesión de muestras biológicas no parecen ser suficientes para garantizar su viabilidad.

## 1. INTRODUCCIÓN

Es indiscutible que a lo largo del pasado siglo se ha producido un extraordinario progreso en la ciencia y en sus conocimientos, fundamentalmente en el área de la biomedicina. La investigación clínica alcanzó **un elevado desarrollo en la segunda mitad del siglo XX**, tras finalizar la Segunda Guerra Mundial, especialmente en Occidente. En Estados Unidos, una parte importante de los fondos destinados a la contienda bélica se dedicaron a la investigación científica,<sup>1</sup> con lo que se consiguió un significativo desarrollo tecnológico que abrió la oportunidad a los primeros estudios genéticos y moleculares. En la década de los años 80, la investigación, que se encontraba dividida en investigación básica o de laboratorio e investigación clínica, evoluciona a una investigación traslacional o aplicada, que parte desde conceptos básicos y está orientada a la resolución de problemas de las enfermedades en sí mismas.<sup>1,2</sup> Actualmente se considera que toda investigación traslacional debe comenzar con el planteamiento de una hipótesis obtenida de una investigación *in vitro*, y que se debe comprobar y verificar, primero en modelos animales y después en muestras humanas para, posteriormente, ser aplicada en los propios pacientes.

Claramente, estos avances científicos y tecnológicos, y este planteamiento de la ciencia de las últimas décadas, han provocado un importante incremento en la calidad de las investigaciones en biomedicina. Como consecuencia, se han conseguido disminuciones muy significativas de la mortalidad y la morbilidad, incrementos de la calidad asistencial y

de la prevención, y mejoras, en general, de nuestra sociedad.<sup>2,3</sup> Sin embargo, este rápido crecimiento de la investigación en biomedicina ha conllevado importantes debates y controversias, tanto desde el punto de vista científico como social y ético.<sup>1</sup> En 1946, se elaboró el Código de Nüremberg,<sup>4</sup> tras los procesos del mismo nombre contra los autores de crímenes de guerra debidos a los abusos cometidos contra seres humanos en experimentos biomédicos durante la Segunda Guerra Mundial. Tras este documento, diferentes organizaciones han trabajado y elaborado distintos códigos de conducta reguladores de las pautas apropiadas para la experimentación en la que se involucren o participen seres humanos, siendo las fundamentales y directoras en la actualidad, la Declaración de Helsinki de 1964<sup>5</sup> y el Informe Belmont publicado por el Departamento de Sanidad y Educación de los Estados Unidos en 1979.<sup>6</sup>

Como hemos comentado previamente, existe un acuerdo unánime en que, para lograr una investigación biomédica de excelencia y una investigación aplicada o traslacional que resuelva verdaderos problemas médicos, es imprescindible el uso de muestras y datos asociados procedentes de seres humanos. Por tanto, cualquier iniciativa que facilite el acceso de los investigadores a muestras biológicas de alta calidad, así como a los datos clínicos asociados al sujeto del que se obtuvo la muestra, constituye uno de los aspectos clave para el desarrollo en la actualidad de la investigación biomédica traslacional.

De forma general, el empleo y el almacenamiento de muestras biológicas con fines de investigación se lleva

produciendo desde hace décadas. Sin embargo, se realizaba fuera de un marco controlado: sin disponer de datos de calidad asociados y ordenados, sin establecer condiciones estrictas de calidad y, de forma muy destacada, en la gran mayoría de los casos las muestras se recogían sin el conocimiento del paciente.<sup>7</sup> Además, actualmente, gracias a los avances en biología molecular y genética, se ha facilitado enormemente el acceso a la información de nuestro ADN y de nuestros genes, por lo que podemos considerar que las muestras biológicas son realmente un soporte de datos biológicos que pueden indicar el estado de salud o la predisposición a ciertas enfermedades, tanto del sujeto como de sus familiares más directos. Por tanto, debe existir un control sobre la obtención y el empleo de muestras biológicas en la investigación biomédica, que trate de responder a las necesidades intrínsecas de la naturaleza y calidad de las propias muestras, y que cumpla los principios generales de protección de datos de carácter personal en la recogida, utilización y cesión de estas muestras biológicas.<sup>8-10</sup>

Del debate abierto hace unas décadas sobre cómo responder a estas cuestiones técnicas y legales surgieron los biobancos de muestras biológicas como infraestructuras responsables de la obtención, custodia y cesión de las muestras biológicas destinadas a la investigación biomédica. En este capítulo trataremos de ofrecer una amplia visión del concepto de biobanco, sus principales aspectos organizativos y operativos, su relación con los laboratorios clínicos y la investigación biomédica, y los retos

planteados en su definición en el marco legislativo español y europeo.

## 2. DEFINICIÓN DE UN BIOBANCO: SOBRE LAS MUESTRAS Y LAS LEYES

Los biobancos, tal y como se recoge en las definiciones de nuestro marco legal, representan un concepto de gestión de muestras biológicas novedoso, pero basado en los fundamentos de la patología tradicional.<sup>11,12</sup> En los hospitales, los departamentos o servicios de anatomía patológica se almacenan, desde hace muchas décadas, colecciones de muestras de tejido representativas de multitud de patologías. Estas muestras se fijaron en soluciones de formol y fueron embebidas en parafina, lo que garantiza la estabilidad de los componentes de los tejidos con suficiente calidad como para permitir que se realicen revisiones, e incluso para que sean empleadas en investigación muchos años después de su obtención. El almacenamiento de muestras tisulares congeladas, seguido del de muestras líquidas, surgió años más tarde gracias a la incorporación de equipos de refrigeración a bajas temperaturas.<sup>7</sup> A partir de estos biobancos germinales, y ante las necesidades de la investigación traslacional, surgió el concepto de biobanco actual.

Aunque la definición de biobanco puede admitir múltiples definiciones, la más aceptada de forma general en nuestro entorno es la recogida en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y en el Real Decreto 1716/2011, que recogen como «Biobanco: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras

biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino».<sup>13,14</sup> Esta definición describe perfectamente el concepto de biobanco como plataforma de alto valor estratégico que reúne en un repositorio integrado diversas colecciones de muestras biológicas de gran variedad de patologías que han sido recopiladas con una voluntad de cesión. Especialmente en el ámbito hospitalario, el biobanco se concibe como una estructura de apoyo a la investigación biomédica que facilita la conexión entre lo asistencial y la investigación más básica que precisa de muestras biológicas, abriendo así la oportunidad a la traslación o aplicabilidad de la misma. Para el adecuado funcionamiento de los biobancos hospitalarios se precisa la implicación de múltiples servicios del hospital que se responsabilicen de los procesos de recogida, procesamiento, almacenamiento y cesión de muestras biológicas, así como de la obtención y organización de los datos clínicos asociados, con el fin de que las muestras recopiladas sean de máxima utilidad para la investigación biomédica. Una de las características inherentes a los biobancos es la de garantizar la calidad y la trazabilidad de las muestras alma-

cenadas, asegurando que el rendimiento obtenido a partir de las mismas sea el máximo. Finalmente, los biobancos deben velar por el cumplimiento de todos los aspectos ético-legales previstos en la ley, preservando la confidencialidad y la voluntad de los donantes.<sup>15</sup> De acuerdo a la legislación vigente, los biobancos tienen como objetivos fundamentales los recogidos en la tabla 1.<sup>7,11,13</sup>

Existen importantes diferencias entre un biobanco y el concepto clásico de colección de muestras y datos asociados —considerando como colección una recopilación de muestras realizada por un grupo de investigación, una colección institucional o una colección privada—.<sup>11</sup> La fundamental es que el biobanco tiene el compromiso de cesión de las muestras y la información asociada a la comunidad investigadora o a la industria para fomentar una investigación de calidad, cuyos resultados reviertan en un beneficio para la sociedad o el colectivo de pacientes. Este aspecto primordial queda también recogido en la actual definición de biobancos para los centros de recursos biológicos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Otra importante diferencia de los biobancos frente a las colecciones se basa en que las

*Tabla 1. Objetivos fundamentales de los biobancos*

- Garantizar los derechos de pacientes y donantes.
- Asegurar la calidad de las muestras biológicas y los datos asociados puestos a disposición de la comunidad científica.
- Garantizar un adecuado proceso de gestión de las muestras y sus datos asociados.
- Actuar dentro del marco normativo.

muestras almacenadas en los primeros pueden ser empleadas de forma amplia y genérica en el ámbito de la investigación biomédica, mientras que las muestras asociadas a colecciones únicamente podrán emplearse en aquellas investigaciones para las cuales fueron obtenidas. Indudablemente, la irrupción de los biobancos en la investigación en biomedicina ha supuesto un salto cualitativo en el tipo de actividad y en el de los resultados obtenidos, ya que los biobancos deben garantizar, tal y como se recoge en su propia definición, la calidad de las muestras que almacenan y la optimización de su uso, aspectos no cubiertos o difícilmente cubiertos por las colecciones históricas de muestras biológicas.

### 2.1. Tipos de biobancos

Atendiendo a los posibles fines a los que se destinan las muestras, los biobancos se pueden clasificar atendiendo a su diseño.<sup>8</sup> Además, los biobancos pueden desarrollar diferentes estrategias organizativas atendiendo a su organización.<sup>14</sup> En la tabla 2 se definen los tipos y características de los biobancos de acuerdo con este diseño y estrategia organizativa. Incluyen los biobancos poblacionales, epidemiológicos y de enfermedades; y los biobancos en red, las redes de biobancos y los biobancos nacionales con fines de investigación biomédica.

### 2.2. Estructura y organización

De acuerdo con la definición de biobanco, el componente fundamental del mismo son las muestras biológicas. Sin embargo, para que un biobanco actúe

como una estructura de alto valor estratégico, con un correcto funcionamiento y con el fin de ofrecer un servicio a la comunidad investigadora, debe articularse como una unidad técnica de gestión. Desde el punto de vista legal, un biobanco tiene que incluir y estar constituido por los siguientes miembros: un titular, un director científico, un responsable de fichero y dos comités externos, uno científico y otro ético<sup>13,14</sup> (figura 1).

Independientemente de los aspectos constitutivos de un biobanco, desde un punto de vista legal, para el correcto funcionamiento del mismo, se requiere contar con una estructura sólida de gestión constituida por un circuito de recogida de muestras, un sistema de gestión de la información y una gestión de calidad.<sup>7</sup>

El *circuito de recogida de muestras* se centra en los protagonistas indiscutibles de los biobancos: las propias muestras. Dependiendo de la finalidad del propio biobanco, este puede restringirse a albergar un único tipo de muestra o bien a múltiples tipos. De forma general, atendiendo a su naturaleza, podemos encontrar dos tipos de muestras: las muestras sólidas o de tejidos, y las muestras líquidas, que incluyen básicamente sangre, derivados hemáticos, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo y otros. Además, los biobancos almacenan las muestras derivadas o producto de las anteriores, como son las muestras de ADN, ARN, y proteínas.

Una visión diferente a la propia naturaleza física de la muestra y que atiende más al circuito de procedencia de las mismas nos permite diferenciar:

- Muestras procedentes de excedentes quirúrgicos. Aquellas de tipo sólido

do procedentes de intervenciones quirúrgicas con fines de tratamiento que, tras ser valoradas por un médico especialista en patología, son consideradas como no necesarias para el adecuado diagnóstico histológico o anatómopatológico del paciente. Generalmente este excedente de tejido debe ser

seleccionado por el propio patólogo y es procesado para su conservación de forma inmediata. Estos procesamientos incluyen la congelación en isopentano o derivados para su almacenamiento a  $-80^{\circ}\text{C}$ , congelación en otros medios o conservación en distintos medios estabilizantes como soluciones de formol,

*Tabla 2. Clasificación de los biobancos atendiendo a su diseño y a su estructura organizativa*

Por su diseño	
Biobancos poblacionales	Su finalidad última es identificar biomarcadores de susceptibilidad e identidad de la población general. Fundamentalmente albergan series de muestras de ADN de un amplio número de donantes sanos, representativos de una o varias áreas poblacionales.
Biobancos epidemiológicos	Son herramientas indispensables para multitud de áreas de investigación ya que albergan series de muestras representativas de una gran variedad de patologías, junto a sus datos clínicos asociados.
Biobancos de enfermedades	Enfocados a la identificación de marcadores de exposición. Albergan un gran número de muestras de ADN y suero de donantes controles y patológicos asociados a un gran número de datos recogidos de los donantes.
Por su estructura	
Biobancos en red	Definición: <sup>14</sup> Biobanco con una única organización y una actividad descentralizada. Varios biobancos se asocian creando un nodo central que se constituye como figura jurídica única que incluye a todas las demás. Las muestras suelen distribuirse en las diferentes instituciones que componen el biobanco (v.gr., Biobanco del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca o el Biobanco Vasco).
Red de biobancos	Definición: <sup>14</sup> Varios biobancos se asocian en torno a un nodo central que actúa como nexo entre ellos, llevando a cabo funciones de gestión y coordinación, aunque la entidad jurídica pertenece a cada uno de los biobancos de forma individual (v.gr., Red Técnica de Investigación Cooperativa en Cáncer).
Biobanco Nacional con fines de investigación biomédica	Definición: <sup>14</sup> Biobanco con fines de investigación biomédica creado por la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación por su especial interés general.

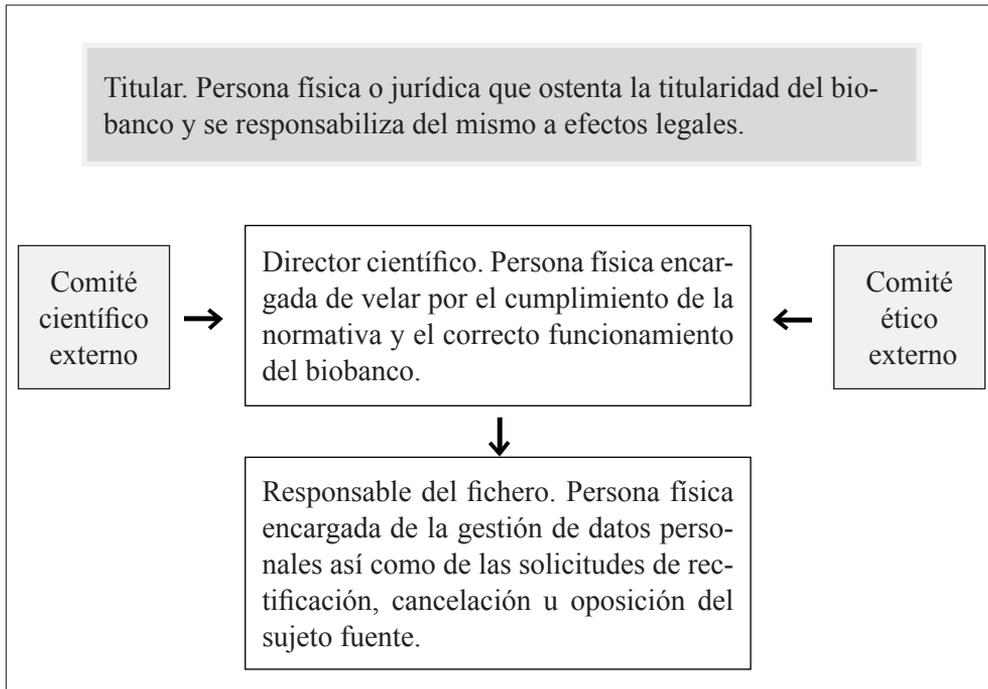


Figura 1: Estructura organizativa de los biobancos<sup>13,14</sup>

soluciones estabilizadoras de ARN u otros.

- Muestras procedentes de excedentes diagnósticos. Son aquellas muestras sólidas o líquidas obtenidas con el fin de emitir un diagnóstico, y que quedan almacenadas para posibles revisiones o pruebas futuras. Estas muestras excedentarias se pueden emplear con fines de investigación biomédica, pero garantizando en todo momento que el material no se agote para permitir futuras intervenciones diagnósticas requeridas para el manejo del paciente. El ejemplo típico de este tipo de muestras son las biopsias de los archivos de anatomía patológica o los archivos de muestras de ADN de los servicios de genética.

- Muestras obtenidas específicamente para ser albergadas en el biobanco. Normalmente se trata de muestras líquidas,

obtenidas para uno o varios proyectos de investigación concretos y que son incorporadas en régimen de biobanco para su gestión, distribución y uso.

El segundo pilar requerido para el correcto funcionamiento de un biobanco es el *sistema de gestión de la información* (SGI). Esta gestión marca un hecho diferencial de los biobancos frente a las colecciones de muestras. Hasta la aparición de la estructura del biobanco, la tendencia general existente en investigación era emplear diversos formatos de bases de datos que no garantizaban las medidas de seguridad adecuadas para el tratamiento de datos de carácter personal. Como ya se ha mencionado, cualquier dato relativo a las condiciones de salud o enfermedad debe ser considerado como un dato de carácter per-

sonal y requiere, por tanto, medidas de seguridad alta.<sup>10</sup> El SGI requerido en un biobanco debe ser una aplicación informática, que puede permitir trabajar en la red, que garantice la gestión integral de las muestras y de sus datos asociados bajo unas adecuadas medidas de seguridad, acorde con las que establezca la legislación vigente. Este SGI debe ser capaz de gestionar la recogida, el almacenamiento, las características del material biológico y el manejo de los datos asociados, así como de los documentos de consentimiento informado de los donantes, y de las solicitudes de muestras y los formularios de envío.<sup>16</sup> En lo referente a la seguridad y a la confidencialidad, el SGI debe garantizar la privacidad de los datos, tanto de los donantes, mediante un sistema de doble codificación, como de los usuarios que soliciten muestras, y debe seguir unas recomendaciones generales (tabla 3).

El último pilar que garantiza el funcionamiento de un biobanco es la dis-

ponibilidad de *políticas de gestión de calidad*. El ciclo de vida de una muestra está compuesto por tres fases muy bien diferenciadas: una fase preanalítica, una fase analítica y una fase postanalítica. Todos los procesos que se llevan a cabo en cada una de estas fases influyen directamente en la calidad de los productos derivados de las muestras, y por tanto, tienen impacto en los posibles resultados obtenidos a partir de su uso. Esto obliga a establecer políticas de calidad con el objetivo de controlar y registrar todos los puntos clave en cada uno de los procesos o fases que pueden incidir en la calidad de las muestras.<sup>18</sup> El objetivo último no es realizar un control exhaustivo de los procesos, sino recoger la información de las incidencias o eventos que pueden tener repercusión en el uso de las muestras.

De las distintas fases que pueden incidir en el rendimiento de las muestras, el reto fundamental en la gestión de la calidad reside en la monitorización y el

*Tabla 3. Recomendaciones generales de un sistema de gestión de información<sup>10,17</sup>*

1. Acceso mediante diferentes perfiles de usuario, de forma que cada perfil tenga acceso a determinadas actividades, y permitiendo que únicamente el responsable del fichero y el director científico del biobanco tengan acceso a toda la información del sistema.
2. Acceso a la aplicación mediante un sistema seguro de usuario y contraseña, con un límite de intentos reiterados de acceso no autorizado y de periodicidad del cambio de contraseñas.
3. Registro de accesos: usuario, hora, fichero, tipo de acceso, autorizado o denegado, con una conservación del mismo de dos años.
4. Realización de copias de seguridad y de reconstrucción de los datos a partir de la última copia.
5. Transmisión de datos a través de redes electrónicas cifradas.

establecimiento de unos requerimientos mínimos en la fase preanalítica. Esta fase preanalítica podríamos definirla como el conjunto de aquellos factores que acontecen antes de la recepción de la muestra en el propio biobanco, incluyendo el método físico de obtención de la muestra, su circulación en el propio hospital o las condiciones ambientales de manejo. Con el objetivo de establecer unos requerimientos mínimos que controlen estos aspectos preanalíticos, la Society for Biological and Environmental Repositories Biospecimen Science Working Group ha propuesto el denominado *Standard PRE-analytical Code* (SPREC).<sup>19</sup> Este código SPREC consta de siete dígitos correspondientes a las siete variables preanalíticas fundamentales: tipo de muestra, origen, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría, tipo de fijación, tiempo de fijación y almacenamiento.

Los programas de garantía de calidad de los biobancos tratan, por tanto, de establecer los criterios de calidad generales en materia de desarrollo, manejo, monitorización, evaluación, documentación y comunicación que deberán cumplir todos los órganos implicados como medio para garantizar una alta calidad en las actividades que se lleven a cabo.<sup>17</sup> La forma de garantizar estos criterios de calidad debe basarse en procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que especifiquen unos protocolos únicos para los diferentes procesos llevados a cabo en la gestión de muestras.<sup>7</sup> De esta forma, los PNT para el manejo de las muestras líquidas difieren en función del producto derivado que se quiera obtener y de la muestra madre de la

que se trate, mientras que, en general, los PNT para las muestras tisulares son más homogéneos ya que lo habitual es almacenar la muestra madre.<sup>20,21</sup>

También es necesaria la realización de controles periódicos de calidad a un porcentaje aleatorio de todas las muestras almacenadas en los biobancos, siguiendo las recomendaciones de diversos grupos de consenso en materia de biobancos y bancos de tejidos nacionales e internacionales, como son la International Society for Biological and Environmental Repositories, la International Agency for Research on Cancer o la TuBaFrost European Tumor Bank Network. Además del estricto control de calidad que debe realizarse de las muestras albergadas en un biobanco, también es necesario realizar controles de calidad de la gestión de las muestras y de sus datos asociados.

### 2.3. Aspectos ético-legales

La normativa sobre investigación biomédica y sobre ensayos clínicos es muy extensa tanto a nivel europeo como español.<sup>10,24,28</sup> Sin embargo, la regulación referente a la conservación y uso de muestras biológicas de origen humano, hasta la publicación de la Ley de Investigación Biomédica, ha sido verdaderamente muy escasa. La publicación del Real Decreto 1716/2011 ha completado el marco legislativo que rige los aspectos ético-legales del funcionamiento de los biobancos.<sup>22</sup> Como ya se ha mencionado anteriormente, las muestras biológicas y sus datos asociados son considerados datos de carácter personal y deben ser tratados bajo un estricto control,<sup>9,10,23</sup>

que en los biobancos se lleva a cabo mediante estos tres instrumentos:<sup>14</sup>

1. Consentimiento informado (CI). Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez haya recibido la información necesaria.<sup>24</sup> La obtención de muestras asociadas a un proyecto de investigación concreto, o la utilización de muestras procedentes de excedentes quirúrgicos o diagnósticos que vayan a ser almacenadas en un biobanco y utilizadas con fines de investigación, requieren el consentimiento previo del sujeto.<sup>22,23</sup> El donante debe ser informado, tanto verbalmente como por escrito de la finalidad de su donación. La información mínima que debe contener el documento de CI,<sup>14</sup> y que debe permitir a los donantes tomar decisiones sobre los usos presentes y futuros de sus materiales biológicos,<sup>25</sup> está reconocida en la legislación vigente. El CI debe considerar los fines biológicos y genéticos específicos de la investigación que se va a realizar,<sup>25</sup> y debe permitir al donante revocar el consentimiento en cualquier momento o restringir el uso de sus muestras en determinadas investigaciones.<sup>13,14,25</sup> También es necesario señalar al donante la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud y a la de sus familiares, siendo necesario que exprese su deseo de ser o no informado de estos hallazgos, así como de ser informado de que no recibirá ningún beneficio económico por la donación.<sup>14</sup>

2. Prioridad de los intereses asistenciales del sujeto fuente. Cuando las muestras hayan sido obtenidas con una finali-

dad diagnóstica o terapéutica, el uso en investigación de las mismas —siempre que exista consentimiento expreso del sujeto— nunca podrá comprometer aquellos fines. Además, si por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesitan, podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.<sup>14,22</sup> Las muestras obtenidas con una finalidad diagnóstica con posterioridad a la Ley de Investigación Biomédica solo podrán ser albergadas en un biobanco y ser donadas para investigación biomédica cuando exista consentimiento expreso del paciente. Aquellas muestras excedentes diagnósticos anteriores a la entrada en vigor de dicha ley se acogerán a la disposición transitoria segunda, en la que se recoge que estas muestras podrán tratarse como muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable.<sup>13</sup>

3. Comités de ética e investigación. Como hemos indicado, todo biobanco tiene que estar adscrito a dos comités externos a la organización del biobanco, que velen por el cumplimiento y la autorización de todos los procedimientos de funcionamiento del biobanco, y que, junto con la dirección científica, valoren las solicitudes de cesión a terceros de muestras, velando siempre por la voluntad de los donantes.<sup>7,14</sup>

Con el fin de dar transparencia al acceso y uso de las muestras contenidas en los biobancos, tanto a donantes como a investigadores, estos biobancos deben es-

tar autorizados por la Comunidad Autónoma correspondiente y registrados en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que publicará todos los datos relativos a los biobancos autorizados.<sup>14,22</sup>

### 3. ¿PARA QUÉ PODEMOS UTILIZAR LOS BIOBANCOS?

Como ya se ha explicado, la producción científica mundial ha crecido de forma exponencial en los últimos 30 años,<sup>2</sup> y es cada vez más patente el gran desarrollo biotecnológico en la medicina. La investigación actual se orienta hacia una investigación traslacional que requiere acciones de colaboración entre instituciones y, de forma notable, el análisis y validación de hipótesis en grandes cohortes representativas y homogéneas de muestras biológicas con datos asociados. Únicamente desde este abordaje es posible obtener hallazgos significativos aplicables a la clínica.<sup>15</sup> Esta tendencia queda recogida a nivel nacional y europeo, tanto en el 7.º Programa Marco como en el Plan Nacional de I+D+i 2008-2011, que priorizan la investigación traslacional en el ámbito de la salud; y se refleja también en el Programa Marco Horizonte 2020 y en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016,<sup>15</sup> que centran sus esfuerzos en promover la investigación de las enfermedades más prevalentes, la investigación clínica, la salud pública y los servicios de salud; la rehabilitación y el desarrollo de entornos asistidos y orientados al abordaje de la cronicidad; el estudio de las enfermedades raras, el

conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad, y el desarrollo de la nanomedicina y de la medicina personalizada.

Una de las bases más importantes para lograr estos objetivos es el empleo de muestras biológicas humanas con información clínica asociada, denominadas también muestras anotadas.<sup>3,15,26</sup> En los últimos años, y tal y como se plantea en el último objetivo del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, una de las prioridades en biomedicina es la identificación de nuevas dianas terapéuticas que permitan abrir nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento, que sean capaces de demostrar eficacia clínica, y que se basen en alteraciones moleculares en la enfermedad que puedan ser utilizadas como factores predictivos. Los grandes avances en esta medicina personalizada se han alcanzado a través de la realización de grandes estudios con asignación aleatoria con análisis asociados de amplias series de muestras de excelente calidad.<sup>27</sup> Todo esto ha contribuido a desarrollar en los últimos años un creciente interés por las muestras biológicas y su información clínica asociada para su empleo en investigación.

Si bien dentro del ámbito hospitalario, asociadas al proceso diagnóstico, existen importantes colecciones de muestras en diversos servicios asistenciales, los laboratorios de investigación no asociados a servicios asistenciales o las instituciones fuera del entorno hospitalario tienen muy limitado el acceso a ellas. En muchos casos, además, la conservación de estas muestras ha sido inadecuada, sin que existieran medidas que aseguraran

su calidad y trazabilidad. Por otra parte, muchas de las colecciones ya existentes no almacenan datos asociados ni CI por parte del paciente.<sup>7,23</sup>

En este contexto, los biobancos se desarrollan y justifican para subsanar y asegurar los criterios aquí expuestos, y recogidos en la tabla 4, centrándose en el cumplimiento de la legislación para la gestión de las muestras, en salvaguardar los intereses del donante y en ofrecer a la comunidad investigadora una herramienta útil.

#### 4. MODO DE FUNCIONAMIENTO Y TRABAJO DE LOS BIOBANCOS

El modelo de biobanco en nuestro territorio, definido en la actual legislación, constituye un verdadero punto de inflexión en el manejo e investigación con muestras biológicas.<sup>14</sup> Tal y como se ha descrito, los biobancos se conciben como puentes de unión entre la muestra biológica de alta calidad y los investigadores, siempre preservan-

do la voluntad de los donantes. Desde el punto de vista de estos, el biobanco garantiza la confidencialidad de sus datos y un correcto uso y gestión de sus muestras. Además, en última instancia, favorece la investigación biomédica de calidad y el avance de la nueva medicina personalizada para beneficio directo de los pacientes y la sociedad. Desde el punto de vista de la comunidad investigadora, el biobanco facilita el acceso al mayor número posible de muestras anotadas con unos requisitos de calidad, gratuidad y transparencia que proporcionan seguridad jurídica al investigador.<sup>22</sup>

El flujo de actividad de un biobanco comienza con los donantes que, a través de la aceptación y firma del CI, autorizan que parte de su muestra junto con sus datos pasen a formar parte del biobanco. En este proceso están implicados un gran abanico de facultativos de diferentes especialidades que se encargan de explicar el concepto de biobanco y obtener el CI. Una vez

*Tabla 4. Desarrollo y justificación de los biobancos. Aspectos esenciales*

1. Armonizar e integrar las colecciones de muestras biológicas ya existentes.
2. Dar apoyo a la investigación facilitando el acceso a las muestras a grupos de investigación e industria, fomentando la colaboración.
3. Generar nuevas colecciones de muestras de diferentes patologías, con especial interés en series de enfermedades raras y cohortes de pacientes sanos o control.
4. Garantizar una excelente calidad y trazabilidad de las muestras biológicas, siguiendo las directrices para el manejo de muestras y los requisitos mínimos de las sociedades internacionales y nacionales en materia de biobancos,<sup>18,20,21,26</sup> con el fin de asegurar su máxima homogeneidad.
5. Proteger los derechos de los donantes, garantizando el correcto uso de sus cesiones.<sup>24</sup>

obtenida la muestra dentro de los parámetros de calidad establecidos, pasa a ser almacenada en el biobanco donde será registrada en el SGI otorgándole un código de identificación. El flujo de la muestra concluye con su cesión a terceros para ser empleada en investigación biomédica. Cuando un investigador solicita muestras al biobanco debe especificar qué tipo y número de muestras requiere, así como en qué proyecto van a ser empleadas, aportando objetivos y finalidades del mismo y las fuentes de financiación de las que dispone para llevar a cabo el proyecto de investigación. La solicitud pasa a ser evaluada por los comités de ética e investigación externos, y el director científico del biobanco, que se encargarán de valorar los aspectos éticos y la calidad científica del proyecto, así como de determinar la factibilidad de cesión de las muestras solicitadas. En caso de emitir un informe favorable, las muestras solicitadas serán cedidas al investigador solicitante.

## 5. MUESTRAS BIOLÓGICAS Y BIOBANCOS: ASPECTOS NO RESUELTOS

Debido a que la actividad de los biobancos es muy reciente, en el recorrido desde su creación han surgido multitud de aspectos no resueltos, mecanismos de acción poco operativos, o incluso errores que deben ser corregidos. A continuación queremos enumerar algunos de los aspectos no resueltos en el articulado de las leyes que rigen el funcionamiento de los biobancos y que podrían ser fuente de potenciales conflictos en su funcionamiento y gestión.

### 5.1. *Muestras biológicas en ensayos clínicos y uso de archivos históricos*

Tal y como dispone la normativa vigente,<sup>14</sup> esta es de aplicación:

- a) A los biobancos con fines de investigación biomédica, colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica y muestras biológicas de origen humano utilizadas en proyectos de investigación, incluidas las que se utilicen en el marco de un ensayo clínico.
- b) A los biobancos, colecciones de muestras biológicas de origen humano y muestras biológicas de origen humano 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 enunciado ha supuesto una importante controversia en el ámbito hospitalario, en la comunidad investigadora y en la industria farmacéutica. Los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios se rigen por su propia normativa específica<sup>28,29</sup> —a la espera de su nueva redacción, prevista en los próximos meses—.

Una vez finalizado un ensayo clínico, las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas durante el mismo pueden formar parte de una colección o de un biobanco.<sup>14,30</sup> Sin embargo, se plantean tres importantes cuestiones en torno a este tipo de muestras y su relación con los biobancos: la

no obligatoriedad de que este tipo de muestras entren en un biobanco o colección, en qué momento deberían hacerlo (cuándo se considera un ensayo clínico como finalizado), y si aquellas muestras biológicas dispuestas en archivos históricos de servicios asistenciales hospitalarios y que son requeridas por un ensayo clínico —con la consiguiente firma de un consentimiento informado específico para este uso— deben pasar o no por el régimen de biobanco.

De forma general, este aspecto de la normativa no ha sido bien acogido ni por la industria farmacéutica ni por los propios investigadores clínicos y promotores de ensayos independientes (grupos cooperativos, sociedades científicas), ya que las muestras empleadas en los ensayos clínicos son altamente específicas, extraordinariamente seleccionadas y con una gran cantidad de datos clínicos asociados generados en un contexto normalizado y controlado sobre una intervención terapéutica única, además

de implicar una importante inversión económica. En un número importante de ensayos, el seguimiento de los pacientes reclutados y los estudios sobre las muestras asociadas a los mismos se prolongan durante largos periodos de tiempo, más allá de la fase de reclutamiento, y es muy difícil conocer a priori en qué biobanco o colección serán incluidos los posibles excedentes de la muestra asociada al ensayo clínico. Por otra parte, la decisión de aleatorización o del propio reclutamiento del paciente en un ensayo clínico, se basa en ocasiones en la medida de ciertos factores sobre muestras biológicas, y no existe consenso entre la comunidad científica sobre qué intervención en este contexto podría considerarse o no como una actividad asistencial o diagnóstica, siendo de nuevo una fuente de conflictos entre la gestión de las muestras asociadas a los biobancos y los promotores de los ensayos. En la tabla 5 se muestran algunas cuestiones actualmente no resueltas.

*Tabla 5. Ensayos clínicos. Cuestiones no resueltas*

1. ¿Los biobancos tienen la agilidad suficiente para liberar una muestra en régimen de biobanco para realizar una prueba diagnóstica que permita a un paciente ser incluido en un ensayo clínico?
2. ¿Si un paciente ha consentido ser reclutado en un ensayo en cuyos objetivos se plantean medidas de uso de muestras biológicas, este consentimiento entra en conflicto con un consentimiento previo de donación a biobanco?
3. ¿Cuándo se puede considerar cerrado un ensayo para que los excedentes de uso de las muestras asociadas deban ser asignadas a un biobanco? Y, ¿a qué biobanco?, ¿al que generó la muestra o al que designe el promotor del ensayo para evitar romper la unidad de la colección?
4. ¿El retorno al biobanco de una muestra asociada a un ensayo no haría desligar los datos clínicos de altísimo valor generados en el mismo de la propia naturaleza física de la muestra reduciendo extraordinariamente su valor?

Existe consenso en que el Real Decreto 1716/2011 es aplicable a las muestras obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos en el ámbito hospitalario, en tanto que todas o algunas puedan ser empleadas con fines de investigación biomédica. Este apartado implica a aquellas colecciones históricas de muestras asistenciales, siendo unas de las más relevantes las almacenadas en los departamentos de anatomía patológica.<sup>12, 22</sup> Las muestras almacenadas con fines asistenciales son innumerables —cientos de miles— y, siendo estrictos con el cumplimiento de la normativa, todas deberían o podrían ser incluidas en régimen de biobanco. Sin embargo, esta acción no es factible ya que gestionar con calidad este número de muestras colapsaría el propio funcionamiento del biobanco y sería imposible que desempeñase sus funciones, además de que se pone en duda el valor de incluir muestras de escaso valor intrínseco o sin datos clínicos de calidad asociados. Lo esperable y coherente parece ser realizar una incorporación de las muestras atendiendo a solicitudes concretas por parte de los investigadores. En todo caso, hay que tener presente que, al tratarse de muestras asistenciales, únicamente se podrán incorporar al régimen de biobanco los excedentes diagnósticos, previa obtención del CI para donación al biobanco, y habrá que reservar material para cualquier uso planteado o necesario para intervenciones diagnósticas futuras.

### 5.2. Colecciones de muestras

Las muestras de origen humano que vayan a ser destinadas a la investigación biomédica podrán ser almacenadas en un

biobanco, o mantenerse conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto o como colección para fines de investigación biomédica fuera del ámbito organizativo de un biobanco.<sup>4</sup> El que la normativa permita la presencia de colecciones de muestras ha supuesto una enorme dificultad para la labor de los biobancos y perjudica enormemente el desarrollo de una investigación biomédica de calidad. Las colecciones de muestras no precisan todas las regulaciones y controles obligados en los biobancos, siendo su único requisito la presencia de un CI específico de la colección y el uso por un investigador titular registrado.<sup>13,14</sup> Por este motivo, las colecciones no precisan del uso de SGI, ni de una política de control de calidad o de trazabilidad de las muestras. Aunque el espíritu de la normativa debería ser el de fomentar la participación y formación de biobancos con el fin de favorecer el acceso y la calidad de las muestras, la disposición sobre las colecciones alimenta una corriente reacia a albergar muestras en los biobancos, fundamentada en gran parte por la creencia de que los grupos más pequeños se verán más desfavorecidos por el coste de solicitud de muestras a biobancos, tanto en términos económicos como logísticos, y porque algunos investigadores consideran que el control de un biobanco sobre las muestras puede entorpecer o establecer algún tipo de cortapisa a su línea de trabajo. Para tratar de solventar esta situación, los biobancos deben trabajar y realizar un esfuerzo real con el fin de reducir y facilitar al máximo los trámites y tiempos de espera, así como para dar respuestas eficaces a los requerimientos de la comunidad científica.

### 5.3. *Retorno de datos*

Un aspecto muy controvertido en relación con los biobancos es el referido a la devolución al propio donante de los resultados obtenidos de las investigaciones que se realicen con las muestras albergadas en biobancos.<sup>22</sup> La normativa vigente y el flujo planteado dentro de la comunidad de biobancos establecen que los datos obtenidos de las investigaciones realizadas con muestras de biobancos sean retornados al biobanco y se adjunten con los datos ya asociados a la muestra, con el fin de enriquecer la propia muestra almacenada y evitar duplicidades en algunos usos de la misma. Por otra parte, la normativa española reconoce el derecho del donante a conocer los datos concretos que pudieran ser relevantes para su salud o la de su familia.<sup>13,14</sup>

Esta medida de retorno de los datos obtenidos de las investigaciones a los propios biobancos no ha sido muy bien acogida dentro de la comunidad investigadora y, en muchos casos, no se está produciendo. Es discutible también si el retorno de datos novedosos, o de aquellos que probablemente tienen solo valor en el contexto del estudio realizado pero no desligados o de forma individual, enriquece el contenido de los biobancos. Además, si los biobancos se establecen en el futuro como únicas fuentes de series de muestras, la situación podría pervertirse al crearse de hecho un monopolio en términos de condiciones de cesión que imponga contratos o normativas que exijan a la comunidad investigadora este retorno de información o de los datos generados. Además, pueden existir conflictos con la propiedad inte-

lectual de los datos generados e impedir la transferencia o patentabilidad de los mismos, aspecto crucial en los nuevos planteamientos del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Probablemente, los Comités de Ética deban trabajar en intentar aportar soluciones para la resolución de estos conflictos.

### 5.4. *Sostenibilidad de los biobancos*

Es indudable que el desarrollo de la investigación actual y futura enfocada hacia una investigación traslacional precisa de plataformas de servicio o de apoyo, como los propios biobancos, que permitan y fomenten el trabajo colaborativo y de calidad. A nivel global, desde 1999 son muchos los grupos cooperativos científicos existentes implicados en el desarrollo de biorrepositorios, como la International Society for Biological and Environmental Repositories, la European, Middle Eastern and African Society for Biopreservation and Biobanking, y los grupos de trabajo Marble Arch y TubaFrost. En España, para fomentar la investigación traslacional y potenciar la creación y estabilización de colecciones de muestras dentro de la estructura de biobanco, el Ministerio de Ciencia e Innovación, a través del ISCIII, crea, en 2009, una red de biobancos hospitalarios, en la que también se incluyen otros biobancos de tipo no hospitalario.

La misión principal de la Red Nacional de Biobancos es el desarrollo de una estructura cooperativa de servicio público, dirigida a la comunidad científica, conformada por biobancos sólidos y establecidos, que faciliten el

acceso a series o cohortes de muestras y contribuyan a garantizar el respeto a los derechos y libertades fundamentales de los pacientes. Gracias a la convocatoria 2010-2013 de la Red Nacional de Biobancos, se han podido desarrollar la gran mayoría de los biobancos hospitalarios españoles, se han incrementado las infraestructuras de los espacios dedicados a biobanco, con la adquisición de SGI adecuados a la normativa vigente y la incorporación de personal con dedicación a tiempo completo a esta actividad. A través del ISCIII se va a convocar financiación para la creación y mantenimiento de una plataforma de biobancos, dentro de programa de Acción Estratégica en Salud para el periodo 2014-2017, en el que los biobancos se incluyen como un área temática imprescindible. Sin embargo, el marco económico y la falta de objetivos a largo plazo de las autoridades competentes no aseguran la viabilidad de la misma.

Ciertamente, y dada la situación actual, la sostenibilidad de los biobancos es incierta. La evolución natural de la financiación de los biobancos debería tender hacia una disminución de las ayudas por parte de las convocatorias públicas, y un incremento de la integración y financiación por parte de las propias instituciones y de las Comunidades Autónomas. Las instituciones deberían considerar el integrar a los biobancos como estructuras o servicios del ámbito hospitalario, asignándoles, dentro del plan económi-

co anual, una partida fija de personal y gastos. Sin embargo, en realidad, los biobancos se sustentan mayoritariamente por las ayudas proporcionadas por la Red.

Otro de los aspectos que está frenando la evolución y desarrollo de los biobancos es el escaso retorno económico que producen. Aunque los biobancos son estructuras sin ánimo de lucro, deben repercutir sus costes de funcionamiento en la cesión de cada muestra, incluyendo los procesos de obtención, mantenimiento, manipulación, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las propias muestras.<sup>13</sup> Sin embargo, no existe de forma precisa una estimación real del coste de esas muestras y, como hemos mencionado antes, establecer tarifas de cesión elevadas penalizaría a aquellos grupos de investigación solicitantes con menos recursos, de menor tamaño o que requieren la conservación de grandes series de muestras. Por otra parte, en la actual situación económica, los recursos disponibles en el ámbito científico en nuestro entorno son exiguos y las previsiones futuras no son favorables. De esta forma, se penalizaría a nuestros biobancos por una posible falta de competitividad con repositorios en otros ámbitos, y a los grupos de investigación en nuestro territorio que quisieran acceder a las muestras albergadas en los mismos.

## REFERENCIAS

1. Segovia de Arana JM. Investigación Biomédica en España. Real Academia de las Ciencias Morales y Políticas. 2004. Disponible en: <http://www.racmyp.es/docs/anales/A82/A82-11.pdf>. Consultado el 19 de febrero de 2013.
2. Puerta JL, Martín-Moreno JM. Valoración de la investigación que se realiza en los hospitales españoles. *Rev Clin Esp*. 2011; 211: 169-78
3. García Sánchez MI, Gamero García MA, Izquierdo Ayuso G. Biobancos: una herramienta necesaria para el futuro de la investigación biomédica. *Rev Esp Esclerosis Múltiple*. 2010; 14: 14-21.
4. Tribunal Internacional de Nuremberg. Código de Nuremberg. 1947. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu>. Consultado el 18 de marzo de 2013.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado el 8 de abril de 2013.
6. Informe Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Belmont: 1979. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu>. Consultado el 25 de marzo de 2013.
7. Sánchez-Romero JM, González JM. Biobancos, laboratorios clínicos e investigación biomédica. *Rev Lab Clin*. 2010; 3: 201-5
8. Riegman P, Morente MM, et al. Biobanking for better Healthcare. *Mol Oncol*. 2008; 2: 213-22.
9. 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.
10. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm 298 de 14 de diciembre de 1999.
11. Instituto de Salud Carlos III. ¿Qué es un biobanco? *Red Biobancos*. Disponible en: <http://www.redbiobancos.es/secciones.aspx?i=35>. Consultado el 3 de abril de 2013.
12. Morente M, Fernández PL, De Álava E. Biobanking: Old activity or young discipline? *Sem Diagn Pathol*. 2008; 25: 317-22
13. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
14. 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 n.º 290 de 2 de diciembre de 2011.
15. Bosch-Comasa A, Morente MM. Importancia de los biobancos para el desarrollo biomédico en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 643-4.

16. Red Valenciana de Biobancos, Centro superior de investigación en salud pública, Generalitat Valenciana. Software de gestión de biobancos. Disponible en: [http://www.csisp.gva.es/c/document\\_library/get\\_file?uuid=411af973-aded-4a43-8e51-d032b4b11622&groupId=10157SGI](http://www.csisp.gva.es/c/document_library/get_file?uuid=411af973-aded-4a43-8e51-d032b4b11622&groupId=10157SGI). Consultado el 3 de abril de 2013.
17. Fundación Jiménez Díaz. Normativa de funcionamiento del Biobanco de la Fundación Jiménez Díaz. Disponible en: [http://www.fjd.es/instituto\\_investigacion/es/inicio.html](http://www.fjd.es/instituto_investigacion/es/inicio.html). Consultado el 3 de abril de 2013.
18. Moore HM, Kelly AB. Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol.* 2011; 119: 92-101.
19. Betsou F, Lehmann S, Ashton G, et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1004-11
20. Caboux E, Plymoth A, Hainaut P (eds). Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research. Working Group Report 2. Lyon: IARC; 2007.
21. ISBER. 2008-Best practices for repositories: Collection, storage, retrieval and distribution of biological materials for research (2.ª ed). *Cell Preserv Technol.* 2008; 6: 3-56.
22. García del Pozo J, Martín-Arribas MC, Arias-Díaz J. Aspectos prácticos de la nueva normativa para el almacenamiento de muestras destinadas a la investigación en España. *Med Clin (Barc).* 2013; 140: 374-9.
23. Martín Arribas C, Arias J. Biobancos y utilización de muestras de origen humano en investigación quirúrgica. Marco normativo actual. *Cirugía Española.* 2011; 4: 209-11.
24. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE n.º 274 de 15 de noviembre de 2002.
25. Porter C, Borry P. A proposal for a model of informed consent for the collection, storage and use of biological materials for research purposes. *Patient Educ Couns.* 2008; 71:136-42.
26. Balfour-Sartor R, et al. Translational research: bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology.* 2003; 124:1178
27. Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23: 112-9.
28. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
29. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178 de 27 de julio de 2006.
30. Respuestas a las preguntas más comunes sobre el Real Decreto 1716/2011 sobre biobancos. Versión 8 de Junio de 2012. Disponible en: <http://www.isciii.es>. Consultado el 4 de abril de 2013.

