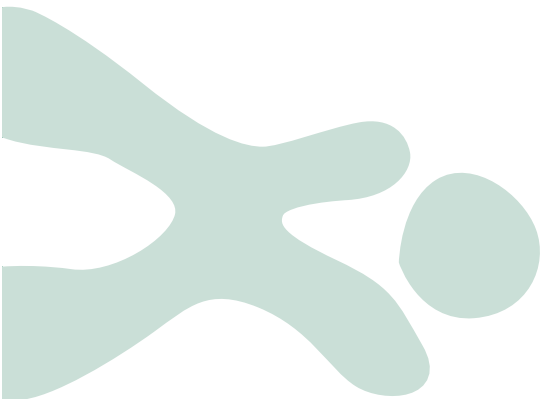




GUÍA PRÁCTICA

**para la
utilización
de muestras
biológicas en
Investigación
Biomédica**



ESQUEMAS

- 1. Obtención**
- 2. Preparación de las muestras**
- 3. Conservación**
- 4. Circulación**
- 5. Cesión**
- 6. Procesamiento/flujo y circuito de uso de la muestra**
- 7. Prácticas de seguridad**
- 8. Explotación**
- 9. Gestión de calidad**
- 10. Gestión de bases de datos**
- 11. Intervención de los Comités Éticos de Investigación Clínica**

1. Obtención

1. Procedimientos técnicos

TEJIDOS (incluyendo sangre periférica) Y TUMORES

Toma de muestras

- La toma de muestras no puede interferir en los fines primordiales del sujeto.
- La realizará una persona cuya capacitación lo garantice.
- La toma se realizará garantizando la calidad del procedimiento.
- Se deberían recoger y manipular en condiciones de esterilidad.

Traslado

- Es recomendable un traslado inmediato desde el lugar de obtención hasta el servicio donde se realizará la toma de la parte de la muestra excedente de diagnóstico para su archivo en el banco de tejidos.
- Esto requiere la coordinación con el personal que realizará el traslado de las muestras.
- Se debe establecer un máximo de tiempo desde la extracción a la congelación y/o procesamiento.
- Toda muestra que haya tardado más de dos horas y haya estado a temperatura ambiente debe ser descartada.
- En caso de extraer ARN, el estándar de calidad es de menos de 30 minutos.

1. Procedimientos técnicos

CÉLULAS

Líneas celulares

- Es más aconsejable trabajar con líneas celulares pero, en ocasiones, es preciso trabajar con células *ex vivo*.
- Para obtener líneas celulares: generación directa, colecciones o cesión de otro laboratorio.

Células *ex vivo*

- ↓
- Obtener una suspensión de células individualizadas.

- ↓
- La suspensión de células individualizada se debe preparar, en el caso de tejidos sólidos, por métodos físicos o enzimáticos.

- ↓
- Obtenida la suspensión celular del tejido, se aíslan o enriquecen las células de interés a través de métodos físicos (centrifugaciones), parámetros fisiológicos, técnicas de inmunomarcaje o microdissección por láser.

1. Procedimientos técnicos

FLUIDOS

Tipos

- **Pleural:** punción pleural.
- **Pericárdico:** punción cardíaca.
- **Ascítico:** punción peritoneal.
- **Cefalorraquídeo:** punción lumbar.
- **Sinovial:** punción articular.

Condiciones de obtención

- Se debe **garantizar la estabilidad de las propiedades biológicas de la muestra en la fase preanalítica** a través de la formación del personal y la calidad del proceso.
- Para medir ciertas magnitudes se deben observar determinadas **condiciones basales**.
- Se deben observar ciertas **condiciones en la extracción:** punción limpia, medios técnicos adecuados, asegurar la mezcla de la sangre con el anticoagulante.
- **Se debe evitar la contaminación** por soluciones de infusión intravenosa, que es la forma de interferencia más común.

2. El respeto de los derechos de los pacientes

EL SUJETO DEBE CONSENTIR LA INTERVENCIÓN CORPORAL

Obtención con fin exclusivo de investigación

- No puede representar un riesgo significativo para la salud.
- El consentimiento debe precederse de información sobre la intervención.

Obtención con finalidad clínica

- Los riesgos serán los asumidos en función de la indicación clínica que motiva la intervención.
- Es suficiente el consentimiento a la intervención clínica.

EL SUJETO DEBE CONSENTIR SU UTILIZACIÓN EN INVESTIGACIÓN

En general

- El consentimiento debe estar precedido de información sobre las circunstancias del uso posterior.
- El consentimiento es revocable. Los efectos de la revocación (anonimización o destrucción) se deben prever en el documento de consentimiento.

En caso de fallecidos

- Se pueden extraer muestras de cadáveres con fines de investigación biomédica si no consta oposición del sujeto.
- Las muestras de fallecidos, obtenidas sin consentimiento expreso, deben anonimizarse.

3. La gratuidad

EL SUJETO NO DEBE RECIBIR CONTRAPRESTACIÓN

- Tampoco se podrá cobrar una contraprestación cuando las muestras procedan de colecciones de otros investigadores, pero sí se podrá exigir el pago de los gastos de transporte y de conservación de la muestra.

2. Preparación de las muestras

1. Procedimientos técnicos

TEJIDOS Y TUMORES

Aspectos generales

- Cualquier tipo de muestra ha de ser manipulada siempre que sea posible en condiciones de esterilidad: guantes, tijeras, pinzas, base limpia de trabajo a poder ser en campana de flujo laminar, cuchillas de bisturí y otros materiales desechables, etc.
- En el caso de tumores, el manejo y el tallado de los mismos siempre ha de ser realizado por el patólogo, de forma ideal, tomando dos muestras de dos áreas macroscópicas diferentes, y al menos una de tejido normal.
- Puede interesar recoger además otras muestras: plasma, LCR, etc., que en general deben ser procesados como las muestras de células en suspensión.

Según el tipo de muestra

Resección completa

- Se debe seccionar la neoplasia a lo largo del diámetro máximo, y de cada una de ellas a su vez se harán otras cuatro partes:
 - Para realizar estudios de FISH y citometría estática.
 - Para congelarlas con nitrógeno líquido y almacenarlas a -70 °C antes de su uso para estudios biológicos.
 - Para suspensiones celulares.
 - Para estudio histológico convencional.

Neoplasias irresecables

- **Biopsias a cielo abierto:** se han de procesar siguiendo el modelo explicado en el apartado anterior.
- **Biopsias del tipo *tru-cut*:** preferentemente, deberán ser obtenidos cuatro fragmentos de áreas tumorales diferentes con una aguja del tamaño 18 G.
- **PAAF:** se recomienda en general realizar dos punciones separadas con un tamaño de aguja de 0,6-0,7 mm (22-23 gauge) y, dependiendo de la cantidad del aspirado, una gota se colocará en cuatro portaobjetos, realizando extensiones que se secan al aire.

Sangre periférica y aspirados de MO

- Se deben recoger en tubos estériles que contengan un anticoagulante suficiente y adecuado para permitir la posterior realización de los estudios de investigación necesarios.

1. Procedimientos técnicos

CÉLULAS

Cultivo primario

- Son células obtenidas *ex vivo* y puestas en condiciones de cultivo.
- Son inicialmente heterogéneos.
- Pueden ser mantenidos *in vitro* por un tiempo limitado.
- A largo plazo, el cultivo se llena de las células presentes en la muestra que mejor crecen en las condiciones del cultivo.

Cultivo continuo

- Capacidad de proliferación más larga o ilimitada.
- Establecido con células que muestran mayor capacidad de renovación o aquellas que son “inmortalizadas” mediante transformación por tratamiento químico o infección viral, o células troncales embrionarias.

Subcultivo

Células adherentes

- Para iniciar un subcultivo, es necesario despegar las células, digiriéndolas con tripsina para convertirlas temporalmente en células en suspensión.

Células en suspensión

- Una vez alcanzada una alta densidad y, antes de que el medio se acidifique en exceso, deben ser centrifugadas, contadas y sembradas a la densidad adecuada, según el tipo celular, en un medio fresco precalentado.

Condiciones de cultivo

- **Evaluación de:**
 - Temperatura y atmósfera del incubador.
 - Sustrato de adhesión en el caso de cultivos adherentes.
 - Tipo de medio de cultivo y pH.
 - Materiales óptimos.
- **Esterilidad:** cabina de flujo laminar, desinfección de superficies, etc.
- Las muestras de líquidos biológicos se deben procesar **antes de las dos horas de su extracción**.
- La muestra a almacenar en el biobanco se obtiene, en la mayoría de los casos, mediante la **centrifugación** del espécimen, que se puede realizar a **altas revoluciones** o a **bajas revoluciones**, según el tipo de magnitud a analizar.
- A su vez, la centrifugación se puede llevar a cabo a **temperatura baja (4-6 °C)** o por el contrario **sin refrigerar**. En este último caso, y teniendo en cuenta que el proceso de centrifugación incrementa la temperatura, es necesario asegurar que la temperatura de la centrifuga no supere en ningún momento los 25 °C, para evitar el deterioro de las muestras a analizar.

1. Procedimientos técnicos

ADN

Aspectos generales

- La extracción y preparación del ADN se ha de realizar a partir de **células nucleadas** de muestras de una gran variedad de fuentes.
- El objetivo ha de ser obtener **la máxima cantidad de ADN, así como una óptima calidad y pureza.**
- Las personas que realicen este tipo de trabajo pueden ser técnicos de laboratorio que han de **estar entrenados en técnicas de Biología Molecular.**

Sangre periférica

- Procesarla a poder ser no más tarde de las 24 horas tras haberla extraído, sin haber separado sus componentes y sin coagular, lo que se consigue colocándola en tubos con EDTA.

Otros tipos de muestras

(sangre seca, células epiteliales bucales, tumor sólido, MO, etc.)

- Lo ideal es que el **tejido llegue al laboratorio en fresco y se extraiga el ADN de inmediato**, pero también se puede congelar hasta la extracción bien a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, bien en nitrógeno líquido. También se consigue aislar ADN de manera satisfactoria, a partir de especímenes patológicos históricos conservados en **parafina o en formol.**

Protocolo de extracción

- **Ha de incluir:**
 - Lisis de células.
 - Incubación con una proteinasa.
 - Separación del ADN del resto de constituyentes.
 - Precipitación del ADN (sal o etanol frío).
 - Disolución con agua o té para su congelación.

- **Para la extracción de ADN de tejidos:**
 - Procesos preliminares para romper el tejido en trozos finos.
- **Para la extracción de tejidos embebidos en parafina:**
 - Realización previa de secciones con un microtomo o un microdisector láser.
 - Desparafinación del tejido mediante un tratamiento con xileno.
- **En el caso de querer almacenar mucha muestra de ADN:**
 - Inmortalizar previamente las células sanguíneas con el virus Epstein-Barr.
 - En el caso de tejidos, **cultivar** si la muestra es fresca y no muy grande.

1. Procedimientos técnicos

ARN

Aspectos generales

- Tener en cuenta la **facilidad de degradación enzimática** de esta molécula por medio de ribonucleasas: todo el material que entre en contacto con la muestra debe estar libre de RNAsas y completamente esterilizado.
- Como precaución adicional, es bueno, además, que todos los materiales y soluciones hayan sido tratados con inhibidores de las RNAsas, como el dietil pirocarbonato (DEPC) al 0,1%.
- **Evitar la contaminación por ADN**, lo que se consigue separando, en el laboratorio, la zona de trabajo del ADN de la del ARN; incubando con DNAsas las muestras y utilizando utensilios y materiales sólo para el ARN.
- Lo aconsejable hoy día es aislar el ARN a partir de la obtención de unos botones celulares lo más limpios posibles, con algún kit comercializado a tal efecto, para asegurar las extremas condiciones de seguridad necesarias descritas.

Tejidos líquidos

- Han de estar anticoagulados a poder ser en anticoagulantes con estabilizadores del ARN.

Tejidos sólidos

- Hacer la extracción de ARN de inmediato o congelar el mismo antes de la extracción, ambos procedimientos en un plazo no superior a los 30 minutos desde la obtención de la muestra.

2. El respeto de los derechos de los pacientes

EL SUJETO DEBE CONSENTIR LA OBTENCIÓN Y LA UTILIZACIÓN

Aspectos generales

- Este consentimiento podrá prestarse junto con el que corresponde a la extracción o con posterioridad a la extracción en otro documento.
- Esta manifestación de voluntad **deberá ser expresa** como cuando se trata de muestras que pueden asociarse a un individuo, es decir, muestras identificadas o identificables.
- En general, el material se podrá utilizar **sin consentimiento expreso en el caso de muestras anónimas** y, en el caso de muestras identificables, cuando el CEIC lo estime procedente.
- Como regla general, **el consentimiento es revocable**. Si el sujeto fuente decide que su muestra no se siga utilizando para fines de investigación, ésta puede ser, o bien destruida, o bien anonimizada.
- Los **efectos de la revocación** dependerán de lo convenido en el documento de consentimiento; es decir, allí debe constar si, en este supuesto, la muestra se destruye o anonimiza.

3. Conservación

1. Procedimientos técnicos

TEJIDOS Y ÓRGANOS

Sistemas y formatos

- Los sistemas y formatos de archivos de las muestras son variados, dependen del objetivo de su colecta. Es recomendable disponer de muestras en diferentes formatos.

Condiciones de conservación

- La organización y acceso a las muestras es un factor muy importante a considerar.
- Los archivos a **temperatura ambiente** (improntas, extensiones y tejidos incluidos en parafina fundamentalmente) deben evitar la exposición a la luz, el polvo y los cambios de temperatura.
- Para archivar muestras a **bajas temperaturas** se recomiendan arcones a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y/o congeladores de nitrógeno líquido. Todos los sistemas deben estar dotados de un adecuado sistema de seguridad (alarma de temperatura, fluido eléctrico, etc.). **Recomendación general para todo tipo de muestra.**

Identificación

- Se recomienda un sistema de etiquetado de código de barra/puntos. El sistema elegido debe permitir en todo momento la seguridad en la rápida y certera identificación de la muestra. Recomendación general para todo tipo de muestra.

1. Procedimientos técnicos

ADN Y ARN

Condiciones de conservación

- Las muestras de ADN preferiblemente se deben almacenar por debajo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Una buena congelación y almacenamiento de ARN son críticos para que mantenga su integridad. Se tiene que almacenar, al menos, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Su congelación es recomendable hacerla en agua destilada ultrapura que contenga un inhibidor eficaz de las RNAsas.

CÉLULAS

Condiciones de conservación

- Para realizar un procedimiento adecuado y eficaz se recomienda una **congelación** celular lenta.
- El **almacenamiento** en contenedores de nitrógeno líquido o gaseoso.
- La **descongelación** se debe realizar en un baño a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

FLUIDOS

Condiciones de conservación

- Las características de conservación de los fluidos pueden cambiar según su destino de estudio.
- En general, se recomienda la **congelación** rápida y el almacenamiento a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- La **descongelación** se debe realizar en un baño a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. El respeto de los derechos de los pacientes

Aspectos generales

- Se debe establecer si se va a trabajar con datos anónimos o datos atribuibles a personas (identificadas o identificables).
- En todo momento, se debe tener presente la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
- Existe el derecho del sujeto al acceso de todos sus datos obtenidos.
- El periodo de conservación de la muestra queda determinado por el cumplimiento de la finalidad para la que se recogió.

Obligatoriedad de confidencialidad

- Existe obligatoriedad de confidencialidad y la ruptura del deber de secreto puede representar un delito.
- Cuando se obtiene un dato que a juicio del profesional debe ser conocido por los familiares del paciente, es éste quien tiene el deber moral de comunicárselo. En situaciones excepcionales, cuando la omisión de información pudiera causar un grave perjuicio, quedaría justificada la ruptura del secreto.

Derecho a no saber

- Se debe considerar el “derecho a no saber”. Para ello, cuando se solicite el consentimiento informado, se debe preguntar si el sujeto desea ser informado de posibles hallazgos inesperados, así como de las posibles repercusiones para sus familiares.

4. Circulación

1. Aspectos técnicos

LEGISLACIÓN APLICABLE

- Todos los laboratorios que reciban o envíen muestras deben garantizar, como elementos básicos, las tres premisas siguientes:
 - Identificación y garantía de trazabilidad de las muestras y las solicitudes.
 - Formación adecuada del personal que debe manipular y transportar las muestras para garantizar sus características originales.
 - Definición de las condiciones de preparación, manipulación y transporte que requiere cada tipo de muestra.

Europa

- La mayor parte de las muestras biológicas se transportan por avión, excepto en los viajes muy cortos.
- No obstante, la muestra se suele transportar por carretera al final del viaje aéreo, de modo que cada envío tendrá que cumplir las normas locales de transporte por carretera. Las compañías de mensajería conocen dichas normas y podrán asesorar en cada caso.
- Para el **transporte aéreo**, las normas correspondientes de obligado cumplimiento son las Instrucciones Técnicas de la ICAO (*International Civil Aviation Organization*), aunque se tiende a utilizar las Normas de Mercancías Peligrosas de la Asociación de Transporte Aéreo Internacional (IATA).
- Se pueden, además, encontrar normas locales propias de cada país, cuya existencia se deberá comprobar antes de realizar los envíos.
- Para el **transporte por carretera**, la mayoría de los países utilizan las normas ADR (*Accord Dangereux Routier*).

EE.UU.

- Los EE.UU. tienen un conjunto de normas completamente distinto del resto del mundo.
- Sus normas son las 49 CFR, que significa Código de Normas Federales.
- Las 49 CFR cubren el transporte aéreo y por carretera o autopista, aunque en la mayoría de los casos las normas 49 CFR son las mismas que las de la IATA, esto se deberá tener en consideración si se desean enviar muestras a los EE.UU.

1. Aspectos técnicos

ENVÍO

1. Identificar con exactitud qué es lo que vamos a enviar.
2. Acondicionamiento de la muestra.
3. Acordar con las mensajerías especializadas los tiempos y la forma de solicitud de los envíos.

Identificación

- **Clases** según el tipo de peligro (desarrollado por Naciones Unidas).
- **Número UN.**
- **Nombre correcto de envío:** texto oficial que se encuentra en las normas de mercancías peligrosas de la IATA junto con el número UN.
- **Asterisco al final** del nombre correcto del envío. Indica que se debe incluir un nombre técnico adicional para completar el nombre correcto del envío.

Clasificación

- **Categoría A:** aquellas sustancias infecciosas que se transportan de forma que, cuando ocurra una exposición accidental, puedan causar incapacidad permanente, amenacen la vida u originen enfermedad fatal a humanos o animales.
- **Categoría B:** cualquier sustancia infecciosa que no cumpla los criterios para ser incluida en la categoría A.

Empaquetado

- Las cajas para el transporte de muestras biológicas tienen que cumplir determinadas normas sobre resistencia, presión, temperatura, etc.
- Las cajas autorizadas tienen una marca UN impresa en ellas, y no es aceptable que esta marca vaya escrita en la caja.
- Las normas de empaquetado que describimos corresponden a las instrucciones de embalaje 602 y 650 de las Normas de Mercancías Peligrosas de la IATA.

Etiquetado

- **Muestras diagnósticas en hielo seco:**
 - El nombre completo y dirección del remitente y del destinatario.
 - El código UN3373, junto con el nombre "muestra para diagnóstico o muestra clínica".
 - Etiqueta de mercancías peligrosas diversas de clase 9.
 - El peso neto del hielo seco.
- **Muestras infecciosas en hielo seco:**
 - El nombre completo y dirección del remitente y del destinatario.
 - El código UN2814, junto con el nombre "sustancia infecciosa que afecta a humanos".
 - Etiqueta de sustancia infecciosa de clase 6.2.
 - Etiqueta de mercancías peligrosas diversas de clase 9.
 - El peso neto del hielo seco y de la sustancia infecciosa.

Documentación

- **Sustancia infecciosas:** "Declaración del Expedidor de Mercancías Peligrosas".
- **Documentos aduaneros.**
- **Factura proforma** (envíos internacionales).
- **Inventario del contenido.**

2. Regulación jurídica de la importación y la exportación

- La entrada y la salida de España de muestras biológicas para el diagnóstico o la investigación en humanos está regulada mediante el Real Decreto 65/2006 del Ministerio de Sanidad y Consumo, por el que se establecen los requisitos para la importación y la exportación de muestras biológicas y necesita una autorización previa de la Dirección General de Salud Pública.

Entrada

- La **solicitud** de importación se deberá presentar en la Dirección General de Salud Pública, indicando el tipo de muestra que se desee importar siempre que cumpla los requisitos exigidos.
- La **documentación** que se debe presentar es:
 - Certificación sanitaria de origen.
 - Documento de responsabilidad.
 - Acreditación de la actividad del importador.
 - Modelo de despacho.
 - Cumplimiento de normas de transporte, embalaje, etc.

Salida

- Presentar la declaración a la Dirección General de Salud Pública, incluyendo la información necesaria para la identificación de la muestra y del destino.
- Cumplir la normativa internacional de transporte aplicable al tipo de muestra.
- Cuando en el destino se exija un certificado sanitario, éste será emitido por la Dirección General de Salud Pública.

3. Cautelas sobre el tratamiento de datos de carácter personal

Transferencia internacional de datos

- Por transferencia internacional de datos se entiende la **transmisión de los mismos fuera de los Estados miembros de la Unión Europea y de los países que hayan suscrito el Convenio del Espacio Económico Europeo**, ya que en este espacio se considera garantizado un nivel de protección adecuado o equiparable.

Establecimiento de procedimientos que garanticen la seguridad

- El responsable de los datos en origen cumple las exigencias de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal.
- El importador debe disponer de mecanismos que garanticen el nivel de protección adecuado o equivalente.
- La transferencia debe ser autorizada por la Agencia Española de Protección de Datos, excepto si el sujeto consiente expresamente.

Desarrollo de procedimientos estandarizados

- Permiten:
 - Prestar las garantías necesarias.
 - Facilitar los flujos internacionales de datos.

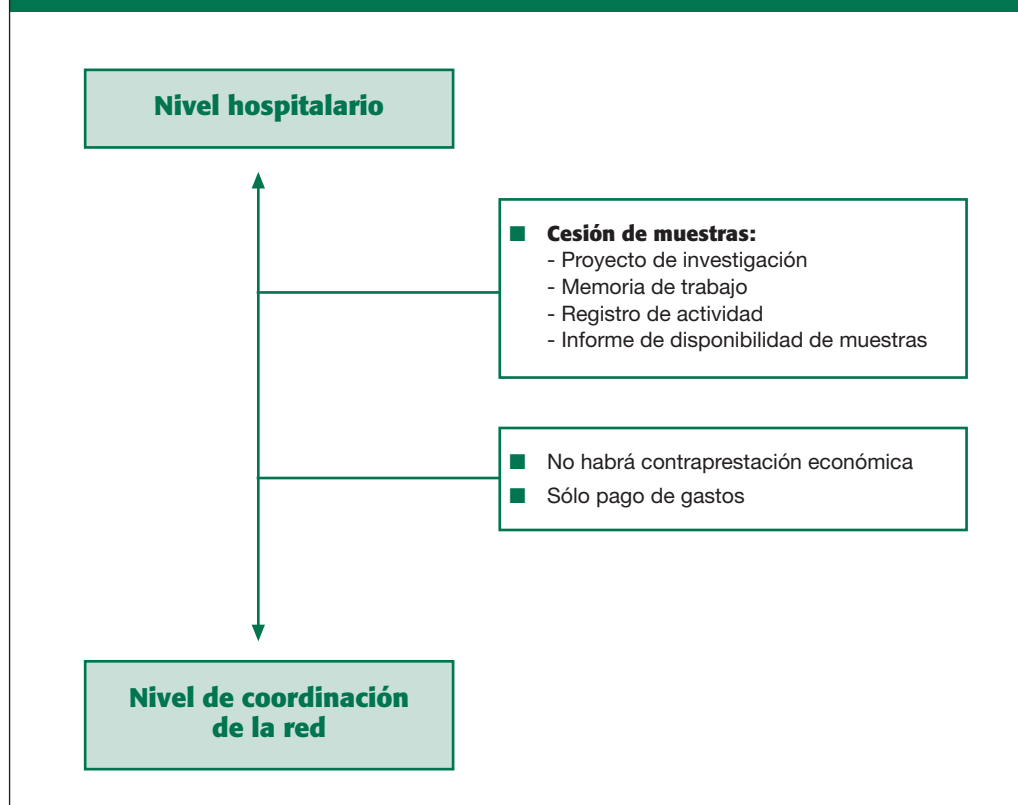
- Procedimientos desarrollados:
 - Estados en los que la Comisión Europea ha adoptado una decisión de existencia de nivel adecuado de protección.
 - Destinatario ubicado en los EE.UU.
 - Suscripción por el importador y el exportador de cláusulas contractuales que garanticen el nivel de protección adecuado.

5. Cesión

1. Uso de las muestras para investigación. Organización de un banco de muestras biológicas



2. Uso de las muestras para investigación. Gestión de las peticiones de material



3. Uso de las muestras para investigación. Principio de protección de datos

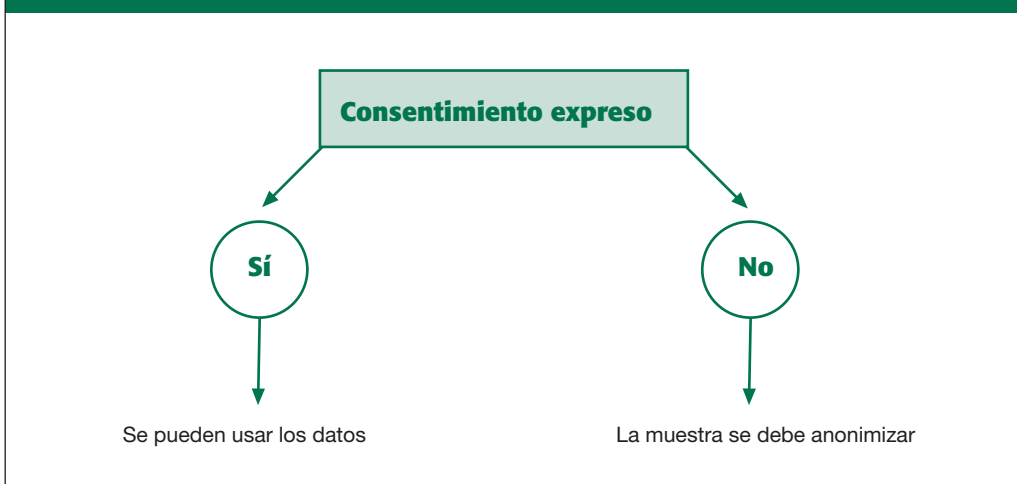
Cesión de muestras

- **Respeto de los derechos del sujeto:**
 - Secreto
 - Acceso a la información
 - Posibilidad de revocación
- El sujeto debe conocer la finalidad
- Informar si se ceden datos

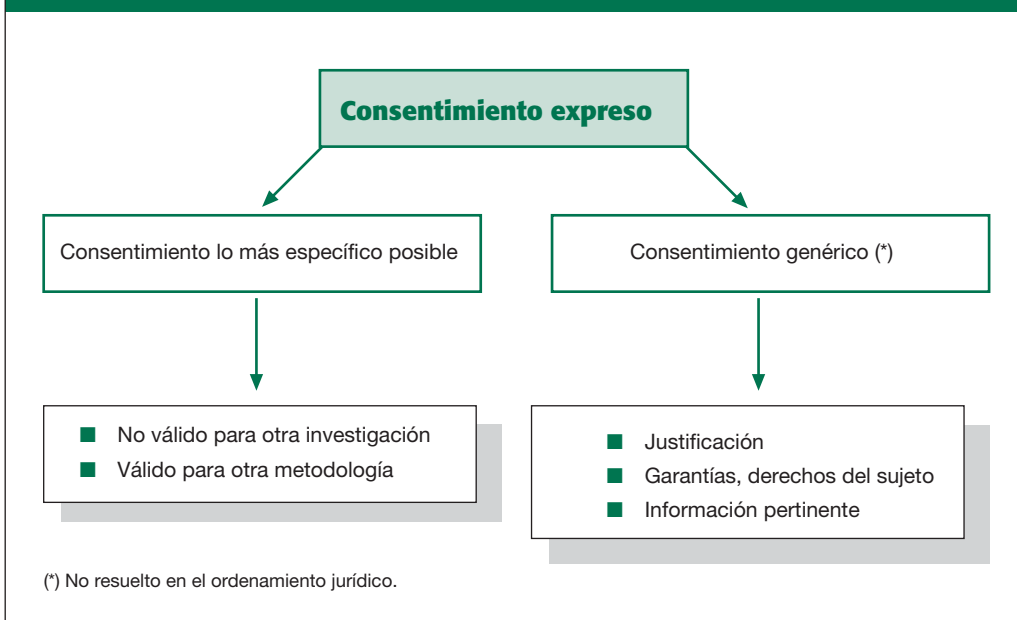
Consentimiento expreso

6. Procesamiento/flujo y circuito de uso de la muestra

1. Implicaciones jurídicas



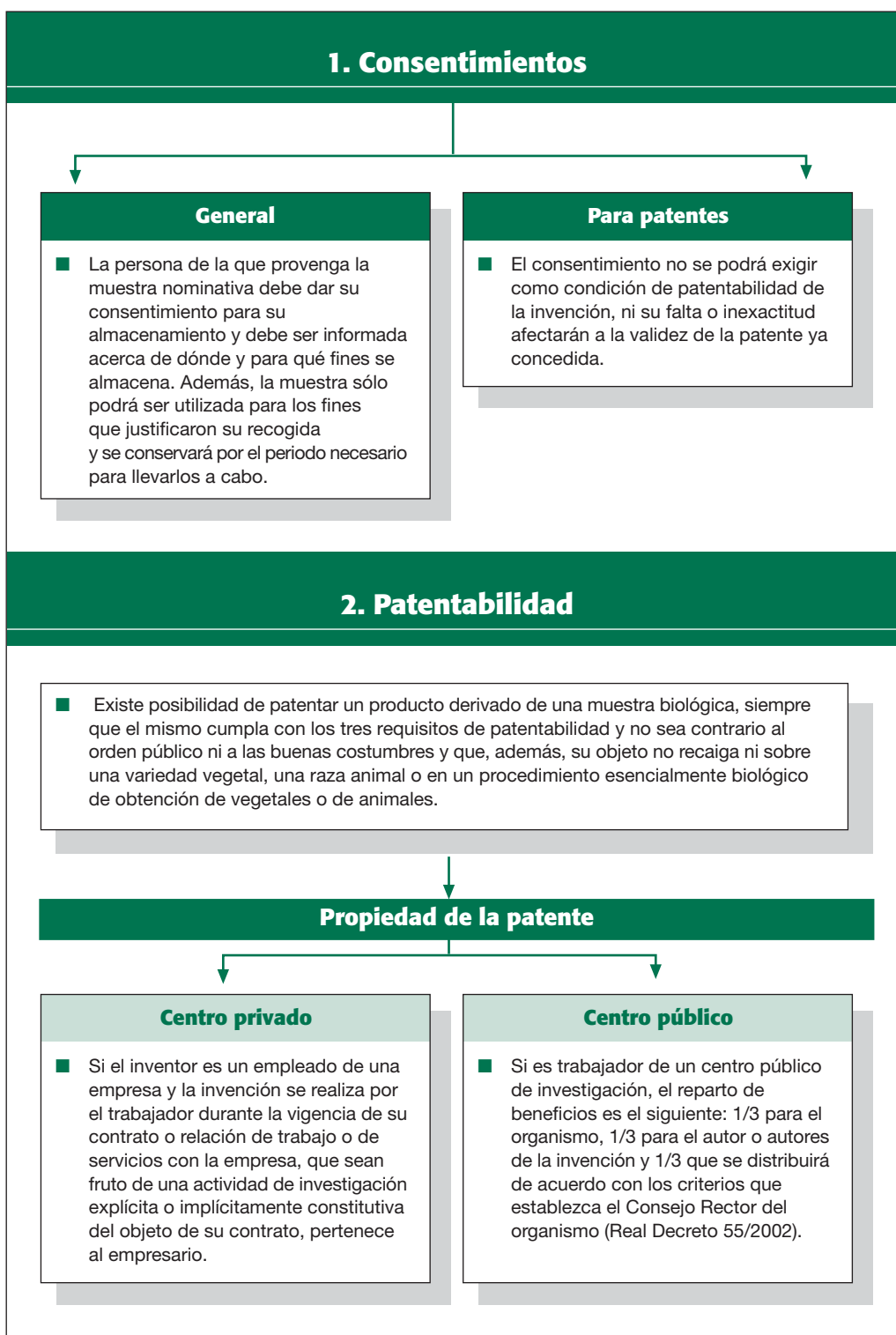
2. Tipos de consentimiento



7. Prácticas de seguridad



8. Explotación



3. Comercialización

- Existe la posibilidad de patentar un producto derivado de una muestra biológica, siempre que el mismo cumpla con los tres requisitos de patentabilidad y no sea contrario al orden público ni a las buenas costumbres y que, además, su objeto no recaiga ni sobre una variedad vegetal, una raza animal o un procedimiento esencialmente biológico de obtención de vegetales o de animales.

9. Gestión de calidad

1. Sistemas de gestión de calidad (SGC)

Motivación

- Hay que establecer un sistema de gestión de la calidad (SGC), especialmente, en el seno de una red cooperativa:
 - Para garantizar la calidad de las muestras servidas al investigador.
 - Para mejorar la organización del propio biobanco.
- Ésta debe ser la motivación principal. Cualquier otra (incluido el hecho de tener una acreditación/certificación) es secundaria.

Normas

- Existen diversos modelos de gestión llamados normas. La más conocida es la **UNE-EN-ISO 9001:2000**. Es un modelo general, flexible y fácilmente escalable. Es, por tanto, aplicable a un biobanco.

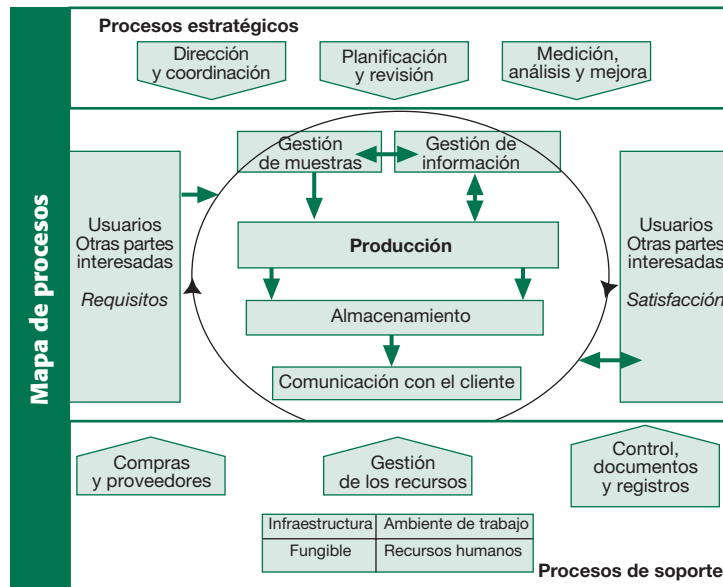
2. Implantación del SGC

- Para una buena implantación del SGC, es clave implicar a todo el personal del biobanco.

Planificación

- Ésta debe:
 - Definir al responsable de calidad.
 - Establecer los objetivos de calidad, el alcance del SGC y las exclusiones a la norma.
 - Identificar los procesos necesarios.
 - Determinar la estructura de la documentación que forma parte del SGC.

- **De los procesos:** establecimiento de los requisitos



Diseño

- **De su documentación:** definición del modo en que se llevan a cabo las actividades.

- **De las actividades comprendidas:** asignación de las responsabilidades a cada uno de los procesos.

3. Certificación

Motivación

- Un biobanco puede tener implantado un SGC y no estar certificado. La certificación, sin embargo, distingue a un biobanco y potencia la imagen que el usuario del banco tiene del mismo.

Proceso de certificación

- Implantación previa a la solicitud para valorar su funcionamiento.
- La empresa certificadora, acreditada en España por ENAC, analiza la documentación, visita el biobanco y emite un informe de la auditoría.
- El biobanco tiene un plazo para cumplir con las recomendaciones realizadas por la auditoría, y cuando se revisen las acciones de mejora emitirá el certificado.

Mantenimiento

- Una vez obtenida la certificación, el biobanco deberá elaborar un calendario anual de mantenimiento y mejora del SGC.

10. Gestión de bases de datos

1. Creación, modificación o supresión

Titularidad pública

- La creación, modificación o supresión exigen la aprobación de una disposición general publicada en el diario oficial correspondiente.
- Además, se debe notificar al Registro General de Protección de Datos conforme al modelo oficial disponible en la Agencia Española de Protección de Datos, o en la Agencia de Protección de Datos de la Comunidad de Madrid, la Agencia Catalana de Protección de Datos y la Agencia Vasca de Protección de Datos.

Titularidad privada

- La creación, modificación o supresión de ficheros se deben notificar al Registro General de Protección de Datos conforme al modelo oficial disponible en la Agencia Española de Protección de Datos.

La contratación de servicios

- El responsable del tratamiento es aquel que decide la finalidad, el contenido y el uso de los datos personales, incluso aunque no los trate materialmente.
- El encargado del tratamiento es el que presta un servicio al responsable, que implica el acceso a los datos personales.
- La prestación de servicios debe estar formalizada en un contrato por escrito.
- En el contrato se debe señalar que sólo se tratarán los datos siguiendo las instrucciones del responsable; que no se utilizarán para un fin distinto del establecido; tampoco se comunicarán a terceros, debiendo devolver o destruir la información al finalizar aquél.
- La subcontratación de servicios es posible con garantías equivalentes a las señaladas, siempre con conocimiento e intervención del responsable que encargó la prestación de servicios.

2. Cuadro resumen de las medidas de seguridad

REGLAMENTO DE MEDIDAS DE SEGURIDAD DE LOS FICHEROS QUE CONTENGAN DATOS DE CARÁCTER PERSONAL (RD 994/1999)

- **Nivel básico:** ficheros que contengan datos de carácter personal.
- **Nivel medio:** ficheros que contengan datos relativos a la comisión de infracciones administrativas o penales, Hacienda Pública, servicios financieros y los que se rijan por el artículo 29 de la LOPD (prestación de servicios de solvencia y crédito).
- **Nivel alto:** ficheros que contengan datos de ideología, creencias, origen racial, salud o vida sexual, así como los recabados para fines policiales sin consentimiento de las personas afectadas.

	Nivel básico	Nivel medio	Nivel alto
Documento de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ámbito de aplicación. ■ Medidas, normas, procedimientos, reglas y estándares de seguridad. ■ Funciones y obligaciones del personal. ■ Estructura y descripción de ficheros y sistemas de información. ■ Procedimiento de notificación, gestión y respuesta ante incidencias. ■ Procedimiento de realización de copias de respaldo y recuperación de datos. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identificación del responsable de seguridad. ■ Control periódico del cumplimiento del documento. ■ Medidas que se deben adoptar en caso de reutilización o desecho de soportes. 	
Personal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Funciones y obligaciones claramente definidas y documentadas. ■ Difusión entre el personal de las normas que les afecten y de las consecuencias por incumplimiento. 		

	Nivel básico	Nivel medio	Nivel alto
Incidencias	<ul style="list-style-type: none"> ■ Registrar el tipo de incidencia, momento en el que se ha producido, persona que la notifica, persona a la que se le comunica y efectos derivados. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Registrar la realización de procedimientos de recuperación de los datos, persona que lo ejecuta, datos restaurados y grabados manualmente. ■ Autorización por escrito del responsable del fichero para su recuperación. 	
Identificación y autenticación	<ul style="list-style-type: none"> ■ Relación actualizada de usuarios y accesos autorizados. ■ Procedimientos de identificación y autenticación. ■ Criterios de accesos. ■ Procedimientos de asignación y gestión de contraseñas y periodicidad con los que se cambian. ■ Almacenamiento ininteligible de contraseñas activas. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se establecerá el mecanismo que permita la identificación de forma inequívoca y personalizada de todo usuario y la verificación de que está autorizado. ■ Límite de intentos reiterados de acceso no autorizado. 	
Control de acceso	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cada usuario accederá únicamente a los datos y recursos necesarios para el desarrollo de sus funciones. ■ Mecanismo que evite el acceso a datos o recursos con derechos distintos de los autorizados. ■ Concesión de permisos de acceso sólo por personal autorizado. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Control de acceso físico a los locales donde se encuentren ubicados los sistemas de información. 	
Gestión de soportes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identificar el tipo de información que contienen. ■ Inventario. ■ Almacenamiento con acceso restringido. ■ Salida de soportes autorizada por el responsable del fichero. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Registro de entrada y salida de soporte. ■ Medidas para impedir la recuperación posterior de información de un soporte que vaya a ser desechado o reutilizado. ■ Medidas que impidan la recuperación indebida de la información almacenada en un soporte que vaya a salir como consecuencia de operaciones de mantenimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cifrado de datos en la distribución de soportes.

	Nivel básico	Nivel medio	Nivel alto
Copias de respaldo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verificar la identificación y aplicación de los procedimientos de copias y recuperación. ■ Garantizar la reconstrucción de los datos en el estado en que se encontraban en el momento de producirse la pérdida o destrucción. ■ Copia de respaldo, al menos semanal. 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Copia de respaldo y procedimientos de recuperación en un lugar diferente del que los equipos se encuentren.
Responsable		<ul style="list-style-type: none"> ■ Uno o varios nombramientos por el responsable del fichero. ■ Encargado de coordinar y controlar las medidas del documento. ■ No supone delegación de responsabilidad del responsable del fichero. 	
Pruebas		<ul style="list-style-type: none"> ■ Sólo se realizarán si se asegura el nivel de seguridad correspondiente al tipo de fichero tratado. 	
Auditoría		<ul style="list-style-type: none"> ■ Al menos cada dos años, interna o externa. ■ Adecuación de las medidas y controles. ■ Deficiencias y propuestas correctoras. ■ Análisis del responsable de seguridad y conclusiones al responsable del fichero. ■ Adopción de las medidas correctoras adecuadas. 	
Registro de accesos			<ul style="list-style-type: none"> ■ Registrar usuario, hora, fichero, tipo de acceso y registro accedido. ■ Control del responsable de seguridad. Informe mensual. ■ Conservación: dos años.

	Nivel básico		
		Nivel medio	
Telecomunicaciones			Nivel alto ■ Transmisión de datos cifrada.

- Los niveles son acumulativos y tienen la condición de mínimos exigibles.
- Los accesos a través de redes de telecomunicaciones deben garantizar un nivel de seguridad equivalente al de los accesos en modo local.
- La ejecución de trabajos fuera de los locales de la ubicación del fichero debe ser expresamente autorizada por el responsable del fichero y garantizar el nivel de seguridad.
- Los ficheros temporales deberán cumplir el nivel de seguridad correspondiente y serán borrados una vez que hayan dejado de ser necesarios.
- Los ficheros de nivel básico que contengan datos que permitan obtener una evaluación de la personalidad del individuo deberán garantizar, además de las medidas de nivel básico, las de nivel medio relativas a auditoría, identificación, control de acceso físico y gestión de soportes.

Extraído de www.agdp.es.

11. Intervención de los Comités Éticos de Investigación Clínica

1. ¿Cuándo se debe recabar la opinión previa del CEIC?

- Se debe recabar el dictamen de un CEIC **antes de realizar cualquier proyecto de investigación con muestras biológicas humanas**. Un proyecto de investigación pretende obtener un conocimiento generalizable (sobre una enfermedad o sobre una población).
- **En caso de duda, se debe consultar al CEIC.**

2. Evaluación de proyectos de investigación con muestras biológicas identificadas o identificables

Retrospectivos

El proyecto de investigación se plantea sobre muestras ya recogidas y archivadas.

1. **El CEIC debe valorar si los objetivos y procedimientos del estudio actual se pueden considerar incluidos dentro del ámbito de aplicación del consentimiento previo. Si no existiera consentimiento previo**, se deberá valorar la factibilidad, ventajas e inconvenientes de obtener el consentimiento informado *a posteriori*.
2. En caso de no ser posible o conveniente plantear su obtención, aunque no existe legislación nacional al respecto, teniendo en cuenta la Recomendación (2006) 4 del Comité de Ministros del Consejo de Europa sobre la investigación con muestras biológicas de origen humano, **el proyecto se podría realizar si el CEIC considerase que la investigación aborda una cuestión de interés científico notable. Los objetivos no se podrían conseguir utilizando muestras biológicas para las que se disponga del consentimiento informado, y de la realización del proyecto no cabe esperar consecuencias negativas para los sujetos o sus familiares. Sólo se podrían incluir muestras para las que no conste oposición expresa de los sujetos.**

Prospectivos

- Las muestras se pueden haber obtenido únicamente para la investigación, o para un procedimiento asistencial y, además, se puede plantear al sujeto su utilización adicional con fines de investigación:

Siempre es necesario el consentimiento informado por escrito del sujeto. En el primer caso, para la obtención y utilización de la muestra, y en el segundo sólo para la utilización.

3. Información por escrito al donante

Objetivo de la recolección de muestras

- Puede: 1) estar vinculado a un proyecto de investigación con un objetivo concreto; o 2) formar parte de un banco de muestras. Deberá ser tan específico como sea posible. El grado de concreción podrá ser menor si la recolección es para un banco de muestras. Para evaluar cuál es la amplitud del objetivo que sería aceptable, el CEIC debe valorar si son muestras identificables o anónimas, el tiempo y las condiciones de conservación y los datos que se pretende obtener.
- Cuando el sujeto pueda contemplar su participación en la investigación como beneficiosa para su enfermedad (por ej.: ensayo clínico terapéutico), el CEIC debe vigilar que el consentimiento para la donación a un banco de muestras se plantee de forma independiente para preservar su carácter voluntario, que podría verse en peligro por el deseo o necesidad del paciente de participar en el ensayo terapéutico.

Método de obtención de las muestras

- Se deben explicar los riesgos y molestias derivados del procedimiento de obtención de la muestra.

Método de identificación de las muestras

- Se debería utilizar un código que no permita extraer información sobre la identidad o patología del sujeto (muestras identificadas o identificables vs. anónimas).

Conservación

- Dónde, cómo y cuánto tiempo (periodo de tiempo limitado y proporcional al tiempo necesario para llevar a cabo los objetivos establecidos). La muestra se debe conservar en un lugar seguro y de acceso restringido. Se informará sobre el **destino de la muestra cuando finalice la investigación** para la cual se obtuvo: se mantendrá almacenada, se destruirá o se anonimizará (destruyendo el código que la mantiene identificable).

Confidencialidad

- Se informará de que todos los datos son **confidenciales**. El acceso a la información personal quedará restringido a personal autorizado. Se informará de que **los datos** que se obtengan del análisis de la muestra **se van a archivar de manera segura** y de que el tratamiento de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Gratuidad

- El sujeto debe ser informado de la gratuidad de la donación. Se puede compensar al sujeto por las molestias derivadas de la obtención de la muestra (por ej.: gastos de desplazamiento).

Cesión a terceros

- Debe ser consentida por el sujeto y nunca se podrá comerciar con ella.

Explotación de resultados

- El CEIC debe valorar la existencia de un posible beneficio particular para el sujeto a partir de los resultados del análisis. Si existe un posible beneficio, se debe preguntar sobre el deseo de ser o no informado de los hallazgos de la investigación. Esto no es aplicable a investigaciones sobre datos completamente anónimos ni a datos que no permitan sacar conclusiones particulares sobre las personas que hayan participado en tales investigaciones. Cuando no se prevea un beneficio directo para el sujeto, se le deberá informar adecuadamente.

Derecho de revocación

- Este derecho sólo es ejercitable en caso de muestras asociadas o asociables a un sujeto identificado. Se debe informar de las consecuencias de la revocación: destrucción o anonimización de la muestra, la no obtención de nueva información biomédica de esa muestra, y la conservación de la información biomédica obtenida hasta ese momento.

Voluntariedad

- El consentimiento para participar debe ser otorgado de forma libre y convenientemente informada. El sujeto debe ser informado de que su participación es voluntaria, así como de que tiene derecho a negarse a participar en cualquier momento sin que por ello se vea afectada su atención médica.

Ausencia de beneficio económico

- Puede ser aceptable aclarar que el sujeto no tiene derechos sobre patentes y explotaciones comerciales de los descubrimientos que se realicen.