

9

## El consentimiento informado en la investigación en enfermedades raras

*Teresa Pàmpol, Carmen Ayuso y Guillem Pintos*

## CONTENIDO

Resumen .....	129
1. Introducción .....	130
2. Qué es el consentimiento informado. Justificación histórica y códigos éticos esenciales.....	130
2.1. El Código de Núremberg.....	130
2.2. La Declaración de Helsinki.....	131
2.3. El Informe Belmont .....	131
2.4. Guías éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.....	131
2.5. El Convenio de Oviedo .....	131
3. Cuándo se requiere obtener el consentimiento informado. Diferenciación entre práctica clínica y proyecto de investigación .....	132
4. Principios éticos que guían el proceso de obtención del consentimiento informado y requerimientos que se generan de su aplicación .....	132
4.1. El principio de respeto por las personas (o autonomía) .....	132
4.2. El principio de beneficencia/no maleficencia.....	134
4.3. El principio de justicia.....	134
4.4. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores .....	134
5. Obtención del consentimiento informado .....	134
5.1. Proceso de información .....	136
5.2. Información por escrito: Hoja de información para el participante y formulario de consentimiento informado .....	136
5.3. El consentimiento informado en la investigación en menores o personas incapaces de consentir .....	136
6. El consentimiento informado en la investigación genética .....	138
6.1. Motivaciones para participar en una investigación genética sobre enfermedades raras .....	138
6.2. Particularidades del consentimiento informado en investigación genética .....	138
6.3. Elementos de la hoja de información para el participante en investigación genética .....	139
7. El consentimiento informado en los ensayos clínicos en enfermedades raras .....	140
8. Conclusión.....	141

## RESUMEN

El consentimiento informado, otorgado libre y voluntariamente, es un elemento fundamental en cualquier proyecto de investigación con seres humanos, sus muestras o datos identificables. Se sustenta en los principios éticos básicos de respeto por las personas, beneficencia y justicia. Es un instrumento que fomenta la confianza de la sociedad en la investigación.

Los tres elementos que conforman el consentimiento, información, comprensión y voluntariedad, deben tenerse en cuenta en la investigación en enfermedades raras. Esta incluye con frecuencia la investigación genética, con una gran complejidad en la información que se maneja y obtiene, y dificultades potenciales de comprensión, lo que exige un esfuerzo particular en el proceso de consentimiento. Además, a menudo los participantes en la investigación en enfermedades raras son niños. En estos casos, además de obtener el consentimiento de los responsables legales (padres), se debe, en la medida en que la capacidad del menor lo permita, obtener su asentimiento o consen-

timiento y, en cualquier caso, respetar su voluntad.

Tanto el proceso de consentimiento como los documentos que se utilizan para acreditarlo, la hoja de información para el participante y el formulario de consentimiento, deben contener elementos de información para el cumplimiento de los requisitos éticos y legales. Estos elementos incluyen información sobre el objetivo del estudio, los procedimientos experimentales, los beneficios potenciales y los riesgos esperables, el carácter voluntario y la capacidad de retirarse de la investigación, y otros de especial interés para el caso de las enfermedades raras, tales como cómo se manejarán los datos y las muestras o cómo se informará de los resultados, particularmente los genéticos.

Las particulares características que acompañan a la investigación en enfermedades raras hacen especialmente necesario que los investigadores identifiquen los posibles conflictos éticos e implementen los procedimientos que aseguren la validez de la obtención del consentimiento informado de los participantes.

## 1. INTRODUCCIÓN

El consentimiento informado (CI) es un elemento fundamental en cualquier proyecto de investigación con seres humanos y en este sentido no hay ninguna diferencia en su aplicación a la investigación en enfermedades raras (ER). Sin embargo, algunas situaciones frecuentes en la investigación de las ER, como la necesidad de aproximaciones metodológicas específicas, la dificultad en reclutar a los participantes, la participación de individuos vulnerables, el elevado valor científico de las muestras y los datos asociados, o la investigación multicéntrica, a menudo internacional (véase el capítulo 2), distinguen la aplicación del proceso de CI en investigación en ER.

En la investigación clínica se pueden plantear situaciones en las que entran en conflicto valores o se establecen dilemas éticos. Así, existen colecciones históricas de muestras y registros conteniendo información médica que son valiosísimos pero fueron recogidos en su día durante procesos asistenciales y no se pensó en obtener un CI para su uso futuro en investigación: contactar de nuevo con los donantes para obtener el CI para el estudio podría ser muy costoso para el desarrollo del proyecto. Por otra parte, puede haber diseños de investigaciones sobre terapias que comportan riesgos superiores al mínimo para los participantes pero que podrían dar lugar a resultados que serían muy beneficiosos para muchos pacientes. El ámbito apropiado para la deliberación de los casos que se acaban de describir y otros muchos es el Comité de Ética de la Investigación (CEI). El investigador encontrará en él su apoyo para resolverlos y desarrollar buenas prácticas que favorezcan

la confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y sus beneficios solidarios.

## 2. QUÉ ES EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. JUSTIFICACIÓN HISTÓRICA Y CÓDIGOS ÉTICOS ESENCIALES

El CI es el proceso de comunicación en el cual el investigador pregunta al participante si accede a participar en un proyecto de investigación después de haberle informado de, entre otros aspectos, el objetivo y los procedimientos del estudio, riesgos y beneficios y de que, si lo desea, puede retirarse del proyecto en cualquier momento. El CI requiere tres elementos fundamentales, información, comprensión y voluntariedad y se expresa preferentemente por escrito<sup>1</sup>. Para apreciar su importancia es conveniente entender la historia que llevó a su inclusión en los proyectos de investigación, a través de los principales códigos y guías aplicables.

### 2.1. El Código de Núremberg<sup>2</sup>

Es un código de 10 principios que se formuló en 1947 poco después de finalizar la Segunda Guerra Mundial y es el primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica. Responde a las deliberaciones y argumentos del Juicio de Núremberg a los médicos y sanitarios implicados en las experimentaciones nazis. Se inspira en los principios de respeto por las personas, la vida y los derechos humanos y la ética hipocrática del *primum non nocere* (primero, no hacer daño). Establece que para evitar tratar a una persona como un medio para obtener un fin en una investigación científica, es absolutamente esencial obtener su consentimiento voluntario, dado libremente sin presiones

indebidas, coerción, fraude o engaño. Sin embargo, el Código de Núremberg no menciona el documento de CI ni tampoco establece un método para garantizar que estas reglas sean cumplidas por los investigadores.

## 2.2. La Declaración de Helsinki<sup>3</sup>

Inspirándose en el código de Núremberg y buscando ofrecer una mayor protección para los participantes en la investigación, la Asociación Médica Mundial elaboró en 1964 un código ético sobre la experimentación con seres humanos que ha sido revisada posteriormente, siendo la 7ª la última versión en 2013. Establece la necesidad de una revisión/asesoramiento externo independiente de los protocolos de experimentación y la denegación de publicación de los proyectos sin revisión externa. La Declaración de Helsinki se refiere no solo a la investigación médica en seres humanos, sino también a la que se realiza con material humano e información identificables. Aunque está destinada a los médicos, se insta a otros profesionales involucrados en la investigación médica a adoptar los principios éticos que propone. La obtención por el investigador del CI dado libremente y preferentemente por escrito ocupa una parte importante de la Declaración de Helsinki.

## 2.3. El Informe Belmont<sup>1</sup>

Fue escrito en 1979 por la Comisión Nacional para la protección de los seres humanos en la investigación biomédica y de la conducta de los EEUU<sup>1</sup>. Establece los principios éticos básicos que deben ayudar a resolver los conflictos éticos que afectan a la investigación con seres humanos. Comprende tres apartados: A) Una reflexión sobre la dis-

tinción entre la práctica clínica y la investigación, por lo que esta debe ser formulada como un proyecto de investigación sometido a revisión externa; B) Identifica tres principios éticos básicos fundamentales: respeto por las personas, beneficencia y justicia; y C) En base a los tres principios anteriores, establece los requisitos a satisfacer para cada uno de ellos: consentimiento informado, evaluación de la relación beneficio/riesgo, y selección equitativa de los sujetos a participar en la investigación, respectivamente. Estos tres elementos serán comentados posteriormente.

## 2.4. Guías éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS*)<sup>4</sup>

El CIOMS fue fundado bajo los auspicios de la OMS y la UNESCO. En 1982 publicó su “Propuesta de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” como guía sobre la aplicación de la Declaración de Helsinki, que fue revisado en 2002. Estas pautas incluyen ya, aunque de manera sucinta, la investigación genética, pero no mencionan la investigación con embriones u otras áreas de investigación biomédica que el desarrollo científico y tecnológico ha hecho emerger.

## 2.5. El Convenio de Oviedo

El Consejo de Europa impulsó el “Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y de la medicina”<sup>5</sup>, ratificado y en vigor como norma legal en España desde 2000<sup>6</sup>. Su Protocolo adicional<sup>7</sup> hace referencia específica

a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios. La Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>8</sup> se inspira en los mismos principios éticos. Estos dos documentos contemplan la obtención del CI. Por ello, los investigadores que realicen su trabajo en España están obligados no solo moral y éticamente, sino además legalmente a respetar los principios y la práctica del CI.

### 3. CUÁNDO SE REQUIERE OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. DIFERENCIACIÓN ENTRE PRÁCTICA CLÍNICA Y PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Se requiere obtener el CI en todo proyecto de investigación en seres humanos, no solamente en aquellos en que los procedimientos implican intervenciones directas sobre el participante como son, por ejemplo, los ensayos con medicamentos, sino también cuando se trabaja con sus muestras o con sus datos identificables<sup>3</sup>.

Aunque el uso del CI es aplicable a ambos ámbitos, es importante distinguir entre investigación biomédica y práctica clínica. Esta última consiste en intervenciones con expectativas de éxito razonables dirigidas a mejorar el bienestar del paciente; en cambio, la investigación plantea hipótesis y busca obtener conocimientos generalizables que, si es posible, además puedan beneficiar en el futuro a muchas personas, pero no necesariamente al participante en la investigación. La actividad investigadora es la que debe ser objeto de revisión externa (por un CEI) y obtención del CI para asegurar el bienestar y derechos de los participantes y su protección frente a daños físicos, psicológicos y sociales. La experimentación con seres humanos,

incluyendo el CI, está regulada en España por diversas leyes<sup>8-10</sup> y un Real decreto de ensayos clínicos con medicamentos<sup>11</sup>, entre otras normas legales.

Sin embargo, la obtención del CI no debe considerarse como un simple requisito legal o administrativo, sino como el ejercicio de un derecho humano. El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige o implica a otro en el experimento. Por lo tanto, el investigador está moralmente obligado a no aceptar, por no ser válido, todo consentimiento que no cumpla con los atributos de adecuada información, comprensión y necesaria voluntariedad<sup>1</sup>.

### 4. PRINCIPIOS ÉTICOS QUE GUÍAN EL PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y REQUERIMIENTOS QUE SE GENERAN DE SU APLICACIÓN

El CI en investigación se apoya en los tres principios éticos básicos que están generalmente aceptados: Respeto por las personas, beneficencia/no maleficencia y justicia<sup>1,12</sup>.

#### 4.1. El principio de respeto por las personas (o de autonomía)

Incorpora dos convicciones éticas: los individuos deben ser reconocidos y tratados como agentes autónomos capaces de autodeterminación; además, las personas con autonomía disminuida merecen ser protegidas: son las denominadas personas vulnerables. La capacidad de autodeterminación madura durante la vida de la persona; sin embargo, algunos individuos pierden esta capacidad,

completamente o en parte, debido a la enfermedad, discapacidad intelectual o circunstancias que limitan severamente su libertad. La vulnerabilidad alude a una incapacidad substancial para proteger intereses propios<sup>1</sup>. Una persona vulnerable es la que no tiene capacidad de consentir por sí misma, acción que deberá ejercer un tercero (*v.g.*, padres, representante legal). Es muy frecuente que la investigación sobre ER incluya individuos vulnerables (*v.g.*, discapacitados intelectualmente o niños). Cuando los participantes son sujetos sanos (controles o ensayos clínicos en voluntarios sanos) podrían darse también situaciones de vulnerabilidad en los miembros subordinados de un grupo jerárquico (*v.g.*, becarios, estudiantes), que se sientan presionados para participar.

El principio de respeto por las personas requiere que se dé a los participantes la oportunidad de elegir según su capacidad: la autodeterminación es el fundamento de la doctrina ética y legal del CI.

#### 4.1.1. Información

La información debe ser suficiente para que la persona pueda tomar una decisión juiciosa: procedimientos, propósitos, beneficios y riesgos y alternativas. Se debe ofrecer la oportunidad de preguntar y de retirarse en cualquier momento de la investigación.

#### 4.1.2. Comprensión

La persona debe ser capaz de comprender la información que se le ofrece en función de su inteligencia, racionalidad, madurez y lenguaje: la presentación de la información debe adaptarse a sus capacidades. El investigador es responsable de comprobar si el participante ha entendido la información inclu-

yendo los beneficios y riesgos potenciales; su obligación se acrecienta conforme los riesgos sean mayores: incluso puede ser oportuno hacer una prueba oral o escrita de comprensión<sup>4</sup>. Se requieren aproximaciones especiales cuando la comprensión esté severamente limitada por determinadas condiciones, tales como inmadurez, discapacidad intelectual, y en enfermos terminales. El respeto por estas personas requiere que un tercero (*v.g.*, padre o madre, representante legal) decida si participará o no en la investigación y, en su caso, retirarlos de la investigación, siempre actuando en su mejor interés.

En la práctica, uno de los principales problemas en el proceso de obtención del CI es la falta de una comunicación adecuada entre el investigador y el participante, que conduce a que el CI obtenido no sea éticamente válido. En casos extremos el investigador puede comportarse negligentemente, e incluir a los participantes en un estudio negando su derecho a ser informados adecuadamente. Con mayor frecuencia aparecen barreras de lenguaje, conflictos con valores culturales, tradiciones, creencias religiosas y falsas expectativas. Las expectativas de los participantes sobre los beneficios de la investigación, especialmente respecto a los tratamientos, suelen ser más elevadas que las de los investigadores y, a veces, son mayores cuanto más enfermos están<sup>13</sup>. Impedir que aparezca el llamado “equivoco terapéutico” (es decir, que el paciente crea que la investigación conlleva un beneficio terapéutico para él) para que la decisión del paciente sea objetiva, requiere tiempo e interés por ambas partes y una actitud propicia por parte del investigador que es el que se encuentra en posición de privilegio<sup>14</sup>.

### 4.1.3. Voluntariedad

El consentimiento es válido solo si se ha dado voluntariamente, es decir, sin coerción, influencias indebidas o manipulación. El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en el investigador.

### 4.2. El principio de beneficencia/ no maleficencia

Las personas son tratadas éticamente no solo respetando sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino haciendo esfuerzos por asegurar su bienestar, lo cual suele formularse con dos expresiones complementarias: no hacer daño y maximizar los posibles beneficios y minimizar los posibles daños.

El principio de beneficencia plantea como requisito la evaluación de beneficios y riesgos. El término riesgo se refiere a la posibilidad y a la magnitud de que ocurran daños. El término riesgo mínimo se refiere a que la probabilidad y magnitud del daño físico o psicológico esperable en una investigación no sea superior al que se tiene en las actividades habituales en la vida diaria o al que se tiene con exploraciones médicas, dentales o psicológicas habituales; el término beneficio se refiere a algo que tenga un valor positivo para la salud o bienestar del participante.

### 4.3. El principio de justicia

Se refiere a la distribución equitativa de las cargas e incomodidades y de los beneficios de la investigación. Este principio plantea, por lo tanto, requerimientos morales acerca de los procedimientos para la selección de los participantes.

### 4.4. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores

Los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores se sustentan también en los principios éticos fundamentales de justicia, beneficencia y respeto por las personas. En la tabla 1 se resumen los relativos al proceso del CI.

## 5. OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito del CI es asegurarse de que los participantes ejercen capaz y libremente su voluntad de participar, después de haber recibido una información adecuada y veraz sobre la investigación<sup>3</sup>.

El CI consta de dos partes: a) el proceso de información y la entrega de la hoja de información para el participante (HIP), y b) solicitud de CI mediante la firma por el participante del formulario de CI. El investigador que obtiene el CI del participante deberá firmar también el formulario de CI con aquel.

### *El consentimiento verbal*

Únicamente en circunstancias especiales o inusuales el consentimiento puede ser obtenido de forma oral. Así, por ejemplo, esta modalidad se usa cuando el participante tiene dificultades insalvables para leer o comprender la HIP (*v.g.*, ceguera, analfabetismo). En estos casos, el proceso de obtención del CI deberá llevarse a cabo en presencia de un testigo, independientemente del equipo de investigadores. El testigo y el participante deberán firmar el formulario de CI. Esta modalidad de consentimiento debe ser aprobada por el CEI<sup>4</sup>.



**TABLA 1. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores<sup>1,3,4,8</sup>.****Derechos de los participantes**

1. Revocación del CI, en cualquier momento y sin perjuicio de su atención médica o de recibir los beneficios derivados de los resultados de la investigación, si los hubiera. Incluye el decidir la destrucción de sus muestras y datos. Si bien los datos obtenidos antes de la revocación son válidos y los conserva el investigador.
2. Conocer el destino de sus muestras y datos una vez finalizado el estudio.
3. Que se le vuelva a pedir su consentimiento para utilizar las muestras en estudios posteriores, si el CI no incluye estos últimos.
4. Poder contactar con los investigadores en caso de aparición de efectos adversos imprevistos.
5. Compensación adecuada en caso de que el participante sufra algún daño (seguro de responsabilidad civil u otras medidas).
6. Garantía de confidencialidad de la información obtenida (existencia del fichero o conjunto de datos de carácter personal, modo de manejo, quiénes tendrán acceso a ellos y dónde ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición según la LOPD).

**Deberes de los investigadores**

1. Redacción del CI de acuerdo con los principios éticos y requerimientos legales.
2. Observar el principio de justicia en el proceso de reclutamiento de los participantes.
3. Responsabilidad de determinar la calidad del proceso de información y la obtención del consentimiento.
4. Disponibilidad para atender preguntas y resolver dudas durante la obtención del CI y de toda la investigación.
5. Protección de la confidencialidad y la custodia de las muestras y los datos durante y después de la ejecución del proyecto de investigación.
6. Comunicación de los resultados de la investigación a los participantes y a la sociedad. En las publicaciones científicas se hará una declaración expresa de los conflictos de intereses de los autores.

*CI: Consentimiento Informado. LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>32</sup>.*

**La exención de consentimiento**

Cuando por alguna razón no se pueda obtener el CI, el investigador debe explicar las razones al CEI en el protocolo del estudio. El CEI decidirá si se puede realizar el estudio sin la obtención del consentimiento de los participantes. Son condiciones necesarias para omitir el CI<sup>4</sup>: que el estudio sea observacional (es decir, que no sea un ensayo clínico), sea prospectivo o retrospectivo; con

riesgo mínimo o nulo para los sujetos; que la obtención del CI fuese muy costosa para el desarrollo del proyecto; que el estudio no pudiese hacerse con datos anonimizados y que el CEI dé su visto bueno.

No requieren CI por escrito las investigaciones epidemiológicas donde se utiliza la encuesta para la recolección de datos, excepto en los casos en que se requiera tomar muestras biológicas de los participantes

(biopsias, sangre, ADN, entre otros). Esto es así porque en una encuesta, al contestarla el sujeto está manifestando su deseo de participar en ella.

### 5.1. Proceso de información

Empieza con la entrega de la HIP por parte del investigador que obtiene el consentimiento. La HIP proporciona todos los elementos necesarios para que el participante pueda tomar una decisión informada. Los elementos informativos a incluir en la HIP deben tener en cuenta lo establecido en las declaraciones éticas mencionadas anteriormente<sup>1,3,4</sup>, en el Real decreto 223/2004<sup>11</sup> y en la LIB<sup>8</sup>. Durante el proceso de obtención del CI, el participante potencial debe saber que no tiene que decidir inmediatamente su participación (si así lo permitiese el protocolo del estudio) y que puede hacer todas las preguntas que desee. Quien entrega la HIP debe poder contestar todas las preguntas que el sujeto le formule sobre cualquier aspecto de la investigación.

### 5.2. Información por escrito: Hoja de información para el participante y formulario de consentimiento informado

La HIP debe recoger distintos elementos informativos dependiendo del tipo de investigación de que se trate. Los elementos informativos básicos se recogen en el Anexo 1. Se recomienda que la HIP no esté separada del formulario de consentimiento.

Un aspecto que merece señalarse es el tratamiento de muestras y datos. En el caso de que se vayan a recoger muestras, se debe informar sobre cuál será su grado de identificación y las posibles opciones de su destino final (véanse los capítulos 3 y 4).

En los procesos diagnósticos asistenciales es frecuente que queden muestras remanentes que pueden ser muy valiosas para investigaciones futuras. Por tanto, es importante ser previsor en este sentido y pedir un consentimiento específico para su conservación con propósitos de investigación futura<sup>15</sup>. En el Anexo 2 se recogen unas recomendaciones respecto del formulario de CI.

### 5.3. El consentimiento informado en la investigación en menores o personas incapaces de consentir

La investigación con menores es importante y necesaria. Esta debe incluir las premisas de: a) riesgo mínimo de daño, b) que no pueda realizarse únicamente con adultos, c) que el objeto de la investigación sea de importancia para los menores, d) con una relación beneficio/riesgo razonable, e) que la participación del menor haya sido autorizada por el padre, madre o representante legal, f) que el asentimiento o consentimiento del menor participante se haya obtenido según sus capacidades, y g) que la negativa de un menor a participar sea respetada<sup>4</sup>. A ser posible, debe evitarse incluir poblaciones más vulnerables como niños discapacitados físicos y/o mentales. Cuando la población de menores a estudiar es una población de enfermos, la naturaleza y gravedad de dicha enfermedad puede constituir un factor contextual especialmente importante<sup>4</sup>.

Cuando un estudio implica a menores, debe solicitarse el permiso de los padres o tutores antes de la aproximación al menor. Dentro del amplio concepto de la población de menores se deben distinguir tres grupos según su potencial para elaborar decisiones y asentir/consentir en participar en la

**TABLA 2. Distintos escenarios en la recogida del consentimiento informado para investigación en menores, según su capacidad<sup>4,11,16,33</sup>.**

Características de los menores* (según su capacidad de opinar/decidir participar en una investigación)	CI de los padres o del representante legal	Asentimiento/Consentimiento por parte del menor** (papel de los padres)
No son capaces de aportar su opinión acerca de la decisión de tomar parte por la edad (recién nacidos, niños de corta edad preescolares) o porque están inconscientes o gravemente enfermos (usualmente de 0 a 6 años)	Sí	Ninguno (sustituyen al menor en la toma de decisiones)
Estado de madurez suficiente para formarse opinión o expresar sus deseos, pero aún no son claramente capaces de elaborar decisiones independientes (usualmente de 7 a 11 años)	Sí	Asentimiento (se requiere el consentimiento previo)
Con capacidad intelectual y madurez para tomar su propia decisión acerca de su participación en un determinado estudio, pero aún considerados legalmente menores (habitualmente, entre los 12 y los 17 años)	Sí	Consentimiento (se requiere el consentimiento previo. Aconsejan y apoyan al menor en la toma de decisiones)
<i>*Las edades son orientativas. **Lo que marca el asentimiento o consentimiento del menor es su madurez intelectual</i>		

investigación<sup>4,16</sup> (Tabla 2). El factor común para los tres grupos señalados en la tabla 2 es que deben estar acompañados por sus padres (al menos, uno u otra) o representantes legales durante el proceso de información cumpliendo los requerimientos legales y éticos<sup>4</sup>. En el caso de menores huérfanos, las condiciones legales no siempre están claras, pero se debe asegurar la protección de los intereses del menor. En este sentido, se ha desarrollado un importante trabajo para entender y mejorar las condiciones psicosociales, económicas y educativas de los niños huérfanos que participan en investigación por su situación de mayor vulnerabilidad<sup>17</sup>.

El formulario de consentimiento obtenido de los padres debe indicar que se les ha pedido permiso para dirigirse al menor, para solicitarle su participación. Por otra parte, debe quedar establecido por escrito, que la decisión última corresponde al menor, siempre que su madurez lo permita. Respecto del documento de asentimiento o consentimiento obtenido del menor, este debe explicar que también se ha obtenido el consentimiento de los padres. De esta forma, se respeta la autonomía del menor.

Los profesionales implicados en la investigación, sobre todo cuando además son los clínicos al cuidado de los participantes,

deben tener mucho cuidado de no anteponer su propio interés en el éxito del proyecto a los intereses de los menores bajo su cuidado. Su papel como informadores debe ser absolutamente claro y transparente<sup>16</sup>. Es aconsejable poder ofrecer a las familias el acceso a un segundo investigador en caso de requerir información adicional, si así lo desean.

## 6. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Como ya se ha dicho, las características cruciales para un proceso de CI adecuado son la información, la comprensión y la voluntariedad<sup>1</sup>. Las dos primeras son las que actualmente representan el mayor reto en el proceso de CI de la investigación genética en ER, dada la complejidad de los datos a obtener y manejar. A continuación se usará el término investigación genética en sentido amplio, incluyendo tanto la investigación de un gen o un grupo de genes, como la genómica (véase la definición en capítulo 4).

### 6.1. Motivaciones para participar en una investigación genética sobre enfermedades raras

En las investigaciones genéticas que abordan la búsqueda de las causas de las ER, al contrario que en otras, podría existir un beneficio directo para el participante o su familia. Identificar el gen (mutación) causante de una ER facilitaría el manejo clínico del paciente, precisando su diagnóstico clínico, evitando otras pruebas diagnósticas menos precisas y tal vez peligrosas o molestas, y proporcionando, a veces, un pronóstico y una orientación terapéutica. Tiene además otros beneficios potenciales para

sus familiares, ya que el diagnóstico genético resulta imprescindible para la identificación de portadores o para aplicar técnicas de diagnóstico prenatal o preimplantatorio y hacer prevención familiar de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que esta tal vez es la motivación principal para participar en el estudio. Por ello, la información para el participante debe ser lo más veraz y objetiva posible al explicar las posibilidades reales de obtener estos resultados, e igualmente se debe clarificar el hecho de que se trata de una investigación y no del marco clínico o diagnóstico. De acuerdo con las opiniones reflejadas en encuestas, los pacientes revelan su interés potencial en participar en estudios genéticos que perciben con más ventajas que riesgos, manifestando la importancia de recibir información sobre la investigación durante el proceso de CI no solo escrita, sino en entrevistas personales, adaptadas a sus necesidades particulares<sup>18</sup>.

### 6.2. Particularidades del consentimiento informado en investigación genética

Encuestas realizadas entre profesionales y pacientes<sup>19,20</sup> señalan la dificultad en la obtención del CI para estudios genómicos, particularmente por la amplitud e incertidumbre de la información que se puede obtener. Esta sobrecarga de información, que además es de gran complejidad, puede ser de difícil comprensión por los participantes, contribuyendo a crear en ellos expectativas poco realistas acerca de la utilidad de esta información para su salud o la de sus familiares<sup>20,21</sup>. Por todo ello, la obtención del CI para investigación genética es un proceso largo que requiere tiempo y que debe adap-

tarse al nivel de formación, comprensión, edad y, en general, necesidades del participante<sup>20</sup> y debe realizarse por investigadores clínicos expertos<sup>20,22</sup>.

Aun así, la mayor parte de los documentos de HIP y CI para estudios genómicos resultan excesivamente largos, como revela un estudio norteamericano<sup>23</sup> que mostró que contienen 4.588 palabras de promedio y usan un lenguaje no muy comprensible. Muchos pacientes firman el CI sin haber leído la HIP ni el formulario de CI<sup>24</sup> y otros, incluso con documentos de CI (HIP y formulario) relativamente simples, al leerlos no consiguen el nivel adecuado de comprensión<sup>25</sup>.

### 6.3. Elementos de la hoja de información para el participante en investigación genética

Del mismo modo que se menciona para toda investigación en general y en cualquier tipo de enfermedad, para el caso la investigación genética, en el proceso de CI se deben abordar los elementos ya referidos, y que incluyen de un modo preeminente el manejo de muestras y datos y la voluntariedad de participación (Anexo 1: elementos 7 y 9)<sup>8,20,22,26</sup>.

En relación a la confidencialidad, algunos autores<sup>27</sup> entienden que, guardando ciertas cautelas en cuanto a la codificación y acceso a la información, en una investigación genética el riesgo para la quiebra de la confidencialidad es mínimo (Anexo 1: elementos 5 y 7).

Por otra parte, existen algunos elementos particulares que deben incluirse en la HIP de toda investigación genética<sup>8,21,26</sup> (Tabla 3). De modo particular en lo que se refiere al amplio espectro de información que se

**TABLA 3. Elementos particulares a incluir en la hoja de información para el participante de una investigación genética<sup>8,21,26</sup>.**

#### A) Amplitud del estudio genético

- Si es genómico u exómico
- Si es enfocado a uno o varios genes

#### B) Información que se puede obtener

- Posibilidad de no obtener resultados
- Posibilidad de obtener resultados dudosos
- Posibilidad de obtener resultados inesperados o secundarios
- Posible implicación de la información para los familiares.

#### C) Manejo de la información individual

- Derecho a ser informado de los resultados individuales si son relevantes y qué tipo de resultados se informarán
- Derecho a renunciar a recibir la información
- Derechos y deberes respecto de los familiares
- En caso de resultados relevantes para los familiares, estos deben ser informados por el participante o por el investigador clínico, si el participante lo prefiere o si él mismo no quisiera ser informado

#### D) Manejo de los datos y las muestras

- Inclusión en bases de datos: qué datos, y quiénes accederán
- No se prevé almacenamiento ni uso futuro: proyecto actual
- Almacenamiento y uso futuro de las muestras: biobanco, colección

puede obtener y su posible incertidumbre por la posible obtención de resultados genéticos de significado incierto, su implicación para la salud del participante o sus familiares y su manejo (véase el capítulo 4).

**TABLA 4. Características especiales del consentimiento informado en los ensayos clínicos en enfermedades raras.**

**1. Población en condición de especial vulnerabilidad: enfermedades “huérfanas”, escaso número de pacientes, información limitada de la evolución natural de la enfermedad**

- a. El paciente se encuentra aislado, en situación de dependencia, sin tratamientos curativos.
- b. El investigador precisa un mínimo número de casos; necesidad de estudios multicéntricos.

**2. En caso de investigación clínica**

- a. El paciente no suele tener alternativas terapéuticas, escasa información acerca de eficacia y seguridad. Ansiedad para poder conseguir entrar en el ensayo clínico.
- b. El investigador se encuentra con la dificultad adicional de informar sin influir en la decisión del paciente.
- c. Inclusión de grupo placebo: difícil de aceptar por los participantes; plantea cuestiones éticas.

**3. Necesidad de establecer registros de pacientes internacionales**

- a. El paciente puede expresar dudas razonables en cuanto a la privacidad.
- b. El investigador y el promotor deben invertir el máximo esfuerzo y recursos para asegurar la privacidad de los pacientes, siendo conscientes de la dificultad acrecentada en el caso de enfermedades ultrararas.

## 7. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES RARAS

Las ER implican a un pequeño porcentaje de la población, ello constituye, por un lado, una oportunidad y un reto para la delimitación de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir, estabilizar o mejorar cada una de estas enfermedades. Por otro lado, cuando el investigador se encuentra con pocos casos, se hace muy difícil poder sacar conclusiones, de acuerdo con los criterios convencionales de la precisión estadística

Con el objetivo de poder realizar ensayos clínicos (EC) en muchas ER, se requiere, en muchas ocasiones, un estudio de la evolución natural de la enfermedad y el uso de diseños especiales, con limitado número de pacientes, y de una duración suficientemente pro-

longada<sup>28</sup> (véase el capítulo 7). Asimismo, la investigación en ER puede depender de los registros internacionales tanto para poder acceder a un mínimo número de pacientes para llevar a cabo los EC necesarios como para compartir los datos de los participantes<sup>29,30</sup>.

Estos antecedentes permiten entrever el contexto en el que se va a desarrollar el proceso de CI (Tabla 4). Así, el hecho de padecer una ER confiere de por sí cierto grado de vulnerabilidad, y la mayoría de los pacientes con ER y sus familias están padeciendo una situación de larga evolución y debilitante, cuando se enfrentan ante la posibilidad de participación en un EC, probablemente con un único fármaco, sin otra alternativa, con una seguridad y eficacia pendientes de demostrar. El paciente puede llevar mucho tiempo ansiando la posibilidad de un tratamiento y, por tanto,

en el proceso de obtención del CI, la información acerca de los beneficios potenciales de dicho tratamiento se debe realizar con la mayor transparencia posible. Es relativamente fácil que las expectativas del paciente y su entorno, acerca de la eficacia terapéutica, sean exageradas o difíciles de conseguir<sup>14</sup>. Por ello, el riesgo de aparición del equívoco terapéutico es especialmente alto en estas circunstancias. Por tanto, es muy importante que la información aportada esté absolutamente ajustada a la realidad, sobre todo teniendo presente que en el caso de menores serán habitualmente los padres los que van a decidir la participación del paciente. Por otra parte, también debe quedar muy clara la posibilidad de rechazar su participación en el EC<sup>3,11,31</sup>. Un proceso de consentimiento bien organizado y transparente puede contribuir a una investigación con una robusta base ética y finalmente crear un impacto positivo en la participación del paciente, generando mayor confianza en el proyecto.

El investigador tendrá en cuenta en la presentación del EC al CEI que este pondrá especialmente, además de los aspectos éticos y legales, los aspectos metodológicos incluyendo la justificación del número de participantes y cómo se llevará a cabo su reclutamiento, así como el balance de beneficios y riesgos. Si la investigación implica a menores, es importante que el CEI cuente con un experto en problemas clínicos, éticos y psicosociales en el área pediátrica.

## 8. CONCLUSIÓN

La correcta obtención del CI es un elemento fundamental en cualquier investigación en seres humanos, se sustenta en princi-

pios éticos básicos y es, en sí mismo, el ejercicio de un derecho humano. La voluntad de protección de este derecho ha inspirado normativas legales, de manera que el investigador está obligado no solo moral y éticamente, sino también legalmente a respetar los principios y la práctica del CI.

Las hipótesis planteadas en la investigación sobre ER y los datos a obtener y manejar son complejos. Por otra parte, las expectativas acerca de los beneficios de la investigación pueden ser excesivas para los participantes. A ello contribuye la falta de diagnóstico clínico o genético en un alto porcentaje de casos y la ausencia de tratamientos eficaces, así como la alta mortalidad de muchas de las ER. Estas situaciones condicionan a menudo la existencia del equívoco terapéutico entre los participantes en una investigación clínica y, de forma similar, del equívoco diagnóstico en la investigación genética. Esto es, que un estudio genético de investigación, con el objetivo de identificar las bases moleculares de una ER, sea erróneamente considerado por el participante como una prueba de diagnóstico genético.

Las circunstancias anteriores plantean retos al investigador que conciernen a la información, comprensión y voluntariedad, los tres elementos necesarios en el proceso de obtención del CI. El investigador tiene el deber y la responsabilidad de proporcionar información veraz y suficiente, pero no superflua o excesiva, adaptada a las necesidades, nivel cultural, edad y capacidad del participante y asegurar la validez del consentimiento<sup>21,23</sup>.

El entorno investigador actual de las ER hace necesario el acceso por parte de la comunidad científica a grandes datos, muchos de ellos genéticos, y a muestras de

gran relevancia científica muy difíciles de reunir debido a la baja prevalencia de las ER. Este hecho se debe considerar en el proceso de obtención del CI y promover los valores de solidaridad y altruismo, que suelen estar muy presentes en los participantes, para que ejerzan su autonomía y puedan manifestar su voluntad acerca de que las muestras y los datos, una vez finalizado el proyecto, puedan ser empleados y compartidos en futuras investigaciones, siempre con las garantías éticas y legales exigibles.

El CI de todo participante en un estudio es un elemento fundamental para la confianza de la sociedad en la investigación. Por ello, todo investigador que se plantee realizar un estudio debe tener en cuenta el modelo de CI más adecuado para la población objeto de la investigación, respetando en todo caso los valores morales de los implicados

## REFERENCIAS

1. Department of Health education and welfare. Office of the secretary. Protection of Human Subjects; Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Federal Register 7 Vol 44, No. 767 Wednesday, April 18, 1979.
2. The Nuremberg Code (1947). En: Mitscherlich A, Mielke F, eds. Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes. New York: Schuman; 1949. p. xxiii-xxv. Disponible en: <http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
3. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
4. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2002.
5. Consejo de Europa. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Disponible en: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007c98> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
6. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
7. Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg, 27.XI.2008.
8. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf) [Consultado el 24 de octubre de 2015].
9. Ley general de Sanidad 14/1986, Ley orgánica 3/1986, de 14 de abril de Medidas Especiales en materia de Salud Pública. BOE núm. 102, de 29 de abril 1986.
10. Ley del medicamento 25/1990, Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento. BOE núm. 306, de sábado 22 de diciembre 1990.
11. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
12. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. . 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.



## ANEXO 1. Elementos básicos que debe contener la Hoja de información para el participante en el proceso de obtención del consentimiento informado<sup>3,4,8,34,35</sup>.

### 1. Información general sobre la investigación propuesta

- Datos del Proyecto o Ensayo Clínico: título, promotor e investigador principal.
- Objetivos, duración, y descripción de los procedimientos.
- La responsabilidad del participante.

### 2. Información específica

- En ensayos clínicos: de las intervenciones en estudio.
  - Indicación de si el objetivo es evaluar la seguridad y/o la eficacia de las intervenciones.
  - Indicar si la investigación incluye aleatorización, enmascaramiento y uso de placebo.
- En investigación genética:
  - Cuáles son los estudios genéticos planificados y que se le proporcionará consejo genético.
  - Cómo serán tratados los hallazgos inesperados.

### 3. Procedimientos alternativos

- Procedimientos alternativos adecuados para el tratamiento / diagnóstico en su caso, que podrían estar indicados para el participante potencial.

### 4. Riesgos. Cualquier riesgo previsible, incluyendo molestias e inconvenientes

### 5. Investigaciones que implican un riesgo mayor que el mínimo

- Se proporcionará una explicación sobre si existe tratamiento o indemnización si se produce una lesión y, en caso afirmativo, en qué consisten, o dónde se puede obtener más información. Debe mencionarse, en su caso, la cobertura del seguro de responsabilidad civil.
- Medidas para responder a acontecimientos adversos acontecidos en los participantes

### 6. Beneficios para el participante que es razonable esperar de la investigación, evitando expectativas inapropiadas.

- Informar de si existe o no compensación económica.

### 7. Manejo de datos y muestras: almacenamiento, acceso y confidencialidad

- Procedimientos adoptados para garantizar la protección de datos, confidencialidad y privacidad, incluyendo la duración del almacenamiento de datos personales.
- Destino de los datos o/y muestras al final del período de investigación y si serán retenidos para futuras investigaciones (incluyendo los usos comerciales).
- Información sobre lo que sucederá con los resultados de la investigación. Medidas para acceder a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

### 8. Identificación de los investigadores, a quienes contactar en caso de duda

### 9. Voluntariedad y posibilidad de revocación del consentimiento informado

Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe seguir la legislación vigente y aplicable, así como los requerimientos éticos.

La documentación debe ser revisada y aprobada previamente por el Comité de Ética de la Investigación competente, haciendo constar la fecha de revisión y aprobación.

## ANEXO 2. Recomendaciones para la redacción del formulario de consentimiento informado<sup>8,36</sup>.

### 1. Encabezamiento:

Nombre del investigador principal, el título del proyecto, los centros participantes o nombre del consorcio o grupo colaborativo (página web), en caso de que otros investigadores/centros distintos de aquel en el que el sujeto participa vayan a tener acceso a datos individuales o muestras.

Nombre de la persona del equipo investigador que proporciona la información y el formulario de consentimiento.

Nombre y datos de identificación del participante.

### 2. Paginación: numeración correlativa con la Hoja de Información para el participante.

### 3. Redacción en primera persona:

“He leído la información proporcionada, he tenido la oportunidad de preguntar y se me han contestado las preguntas. Consiento voluntariamente en participar en esta investigación y entiendo que tengo derecho a retirarme en cualquier momento sin que afecte de ninguna manera a mis cuidados médicos”.

### 4. Especificar en clave dicotómica (Sí/No) las distintas opciones de uso de muestras y datos y la opción de ser informado de los resultados.

### 5. Muestras:

En caso de haber “aceptado que se conserven indefinidamente las muestras para investigación”, elegir las opciones:

- “Deseo me pidan la renovación escrita del consentimiento cuando vayan a utilizar mis muestras en cualquier otro proyecto sobre (nombre de la enfermedad actual)”.
- “Deseo que me pidan la renovación escrita del consentimiento cuando vayan a utilizar mis muestras en cualquier proyecto no relacionado con (nombre de la enfermedad actual) o quiero que me informen de los proyectos en que se utilicen mis muestras, pero no necesito que me pidan autorización previa para hacerlo”.
- “No necesito que me informen de los proyectos a realizar en los que sean usadas las muestras que ahora dono”

### 6. “Informaré al investigador de cualquier cambio en mi dirección”.

“Firmo por duplicado, quedándome con una copia de este impreso”.

### Declaración del investigador

“He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado por el participante, el cual ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha dado su consentimiento libremente. Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento”.

“Firma del investigador”.

### Fórmula para el asentimiento del menor

“Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus beneficios y riesgos potenciales a la persona responsable legal del menor, que el menor ha sido informado de acuerdo a sus capacidades y que no hay oposición por su parte”.

“El responsable legal otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento”.

El menor firmará su asentimiento cuando por su edad y madurez sea posible.

13. Escobedo C, Guerrero J, Lujan G, Ramirez A, Serrano D. Ethical issues with informed consent. *E-Zine Journal. Youth Scientists and the ethics of Current Science. Bio-Ethics.* 2007; 8: 8-15.
14. Dal-Ré R, Morell F, Tejedor J, Gracia D. El equívoco terapéutico en los ensayos clínicos: combatirlo y vivir con él. *Rev Clin Esp.* 2014; 214: 470-4
15. Pampols T, Rueda J, Milà M, Valverde D, Garín N, Vallcorba I, et al. (Comisión de ética de la AEGH). El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Prenat.* 2013; 24: 46-56.
16. Nuffield Council on Bioethics. Children and clinical research: ethical issues 2015. Disponible en: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Children-and-clinical-research-full-report.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
17. Thompson RT, Meslin EM, Braitstein PK, Nyandiko WM, Ayaya SO, Vreeman RC. The vulnerabilities of orphaned children participating in research: a critical review and factors for consideration for participation in biomedical and behavioral research. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2012; 7: 56-66.
18. Meiser B, Storey B, Quinn V, Rahman B, Andrews L. Acceptability of, and information needs regarding, next-generation sequencing in people tested for hereditary cancer: A qualitative study. *J Genet Couns.* 2015 [En prensa].
19. Rigter T, van Aart CJA, Elting MW, Waisfisz Q, Cornel MC, Henneman L. Informed consent for exome sequencing in diagnostics: Exploring first experiences and views of professionals and patients. *Clin Genet.* 2014; 85: 417-22.
20. Bernhardt BA, Roche MI, Perry DL, Scollon SR, Tomlinson AN, Skinner D. Experiences with obtaining informed consent for genomic sequencing. *Am J Med Genet A.* 2015; 167: 2635-46.
21. Pinxten W, Howard HC. Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 269-79.
22. Ayuso C, Millán JM, Dal-Re R. Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; 2013. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
23. Henderson G, Wolf SM, Kuczynski KJ, Joffe S, Sharp RR, Parsons DW, et al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: Empirical analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2014; 42: 344-55.
24. Robinson JO, Slashinski MJ, Wang T, Hilsenbeck SG, McGuire AL. Participants' recall and understanding of genomic research and large scale data sharing. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2013; 8: 42-52.
25. Morgenstern J, Hegele RA, Nisker J. Simple genetics language as source of miscommunication between genetics researchers and potential research participants in informed consent documents. *Public Underst Sci.* 2015; 24: 751-66.
26. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 1054-9.
27. Wendler DS, Rid A. Genetic research on biospecimens poses minimal risk. *Trends Genet.* 2015; 31: 11-5.
28. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 20-6
29. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HHS A290200500351

- TO1). AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007. Disponible en: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/PatOutcomes.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
30. Hansson M. Where should we draw the line between quality of care and other ethical concerns related to medical registries and biobanks *Theor Med Bioeth.* 2012; 33: 313-23.
31. Giesbertz NA, Bredenoord AL, Van Delden JJ. A thick opt-out is often sufficient. *Am J Bioeth* 2013; 13: 44-6.
32. LOPD: Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
33. Modi N, Vohra J, Preston J, Elliott C, Van't Hoff W, Coad J, et al Working Party of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance on clinical research involving infants, children and young people: an update for researchers and research ethics committees. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 887-91.
34. A Guide to Informed Consent - Information Sheet Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators Contents. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126431.htm> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
35. ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline for Good Clinical Practice (1996). Disponible en: <http://www.research.uci.edu/compliance/human-research-protections/irb-members/required-elements-of-informed-consent.html> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
36. Comité de Ética de la Investigación y del Bienestar animal. ISCIII.CEI HIP/CI: Requisitos que debe cumplir la Hoja de Información a los Participantes y el Consentimiento Informado para investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o utilización de muestras o datos humanos. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-comites/comite-etica-investigacion-y-bienestar-animal.shtml> [Consultado el 24 de octubre de 2015].