

INFORME SOBRE RECOMENDACIONES PARA EL ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS ÉTICOS PARA LA ORGANIZACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

Con fecha 13 de marzo de 2014 se ha recibido una consulta, en la que se solicita, a la Comisión Asesora de Bioética del Principado de Asturias, el establecimiento de **criterios éticos para la organización del cribado neonatal ampliado** que nuestra Comunidad tiene previsto implantar, y que incluirá la detección precoz de las siguientes enfermedades: qHC (Hipotiroidismo congénito), mediante determinación de TSH; qPKU (Fenilcetonuria), qMCADD (Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media), qqGA-I (Acidemiaglutárica tipo I) y qLCHADD (déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga), mediante la técnica de MS/MS FQ (Fibrosis quística), mediante la estrategia secuencial de determinaciones: TIR (Tripsinógeno inmunoreactivo) en 1ª muestra; TIR en segunda muestra en positivos en la 1ª, seguido de determinación de ADN en esta 2ª muestra si el test es positivo.

Esta consulta fue posteriormente tratada y matizada con motivo de la reunión celebrada por el grupo de trabajo que está elaborando el programa de cribado el 9 de abril de 2014.

Reflexiones generales y antecedentes del tema

La historia del cribado neonatal es tan solo de unos 50 años, siendo su valoración muy positiva: gracias a ellas se ha evitado el retraso mental de decenas de miles de niños y niñas, allí donde se aplica. La popularmente conocida como “prueba del talón”, hoy integrada como una rutina en nuestras maternidades fue iniciada en la década de los sesenta por Robert Guthrie¹ para la detección precoz de la fenilcetonuria utilizando una gota de sangre en papel de filtro especial. El siguiente paso fue la incorporación de la prueba para detección hipotiroidismo congénito², en la década de los setenta. En España, gracias a la iniciativa de Federico Mayor Zaragoza y Magdalena Ugarte este programa se inició en Granada en 1968 y posteriormente se extendió por toda España, a partir de 1977, con el impulso del Plan Nacional de Prevención de Subnormalidad

En julio de 2013 el pleno del Consejo Interterritorial del SNS ha aprobado las siete enfermedades que formarán parte de los programas de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluidos en la cartera básica común de servicios en España, en un intento de acabar con la inequidad actual (unas comunidades autónomas, entre las que se encuentra Asturias solo cribaban las dos enfermedades iniciales frente a otras con más de veinte).

¹ Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.

² Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Gayda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening programme for neonatal hypothyroidism. *J Pediatrics* 1975; 86: 670-674.

Las pruebas de cribado neonatal y su expansión reflejan los cambios producidos por la aplicación clínica de los avances de la tecnología. En los últimos años, el desarrollo de la espectrometría de masas en tandem (MS/MS) ha supuesto un salto cualitativo en los programas de cribado neonatal. Las plataformas de “alto rendimiento” permiten detectar en un solo análisis más de 50 enfermedades genéticas distintas en una única muestra de sangre. La capacidad tecnológica es tan grande que las posibilidades para identificar cualquier alteración genética son prácticamente ilimitadas.

Estos avances suponen un reto, que obliga a una reflexión sobre aquellos puntos más controvertidos, no exentos de polémica³ ⁴. Su incorporación se ha producido de forma desigual y en ocasiones sin evidencia de su eficacia⁵. Por un lado, están los entusiastas de ampliar al máximo las pruebas incluidas en el cribado neonatal, y dado que la tecnología está disponible, consideran que debería ser aplicada. Para evitar caer en una aplicación simplista del imperativo tecnológico, es necesario un análisis de las cuestiones objeto de debate.

En primer lugar, es preciso analizar la pertinencia del programa de cribado. Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia. Los criterios clásicos aceptados para incluir una enfermedad en el cribado eran que la enfermedad curse con gran morbilidad (retraso mental) o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal; que exista un tratamiento eficaz; que la frecuencia de la enfermedad sea relativamente elevada (al menos 1 de cada 10.000-15.000 recién nacidos vivos); y que exista un método analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste.

Desde una aproximación expansionista, se reclama una nueva lectura de los criterios clásicos establecidos por Wilson⁶ que justifique la inclusión no sólo de enfermedades tratables, sino también de otras para las que no hay un tratamiento bien establecido⁷. Con ello se lograrían beneficios indirectos y si no fuera posible la curación, se posibilitaría proporcionar cuidados paliativos o convertir una enfermedad neurodegenerativa, antes mortal, en crónica. También permitiría que las familias tomen decisiones reproductivas informadas, y aumentar el conocimiento acerca de la enfermedad y su incidencia, así como la búsqueda de futuros tratamientos.

³ Tarini BA. The current revolution in Newborn screening. New technology, old controversies. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161: 767-72.

⁴ Lloyd-Puryear MA, Tonniges T, Van Dyck PC, Mann MY, Brin A, Johnson K, McPherson M. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force Recommendations: how far have we come?. Pediatrics 2006; 117: S194-S211.

⁵ Wilcken B. Newborn Screening: gaps in the evidence. Science 2013; 342: 197-8.

⁶ Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease World Health Organization Public Health Papers, No. 34; 1968.

⁷ Cederbaum S. Newborn screening: the spigot is open and threatens to become a flood. J Pediatr 2007; 151: 108-10.

En relación a la prevalencia de las patologías detectadas, como un mismo método es capaz de diagnosticar varias enfermedades de forma simultánea, habría que considerar la suma de la prevalencia de cada una de ellas haciendo factible cribar enfermedades con prevalencia bajísima (menor a 1 de cada 50.000 recién nacidos vivos). Por ello, el valor predictivo positivo de la prueba también será muy bajo. Cuantas más enfermedades se incluyan, más posibilidades tiene el recién nacido de ser sometido a las pruebas diagnósticas de segundo nivel (de confirmación diagnóstica) sin que ello le reporte ningún beneficio (falsos positivos). Falsos positivos que suponen preocupaciones, pérdida de tiempo y recursos, iatrogenia derivada de intervenciones innecesarias⁸ y medicalización ante síntomas inespecíficos. Por otra parte, los programas no están exentos de falsos negativos, que aportando una aparente seguridad podrían dar lugar a una infravaloración de síntomas de la enfermedad y un posible retraso del tratamiento.

Especial relevancia tiene, que los programas de cribado neonatal se dirigen a toda la población sana de recién nacidos, aunque la gran mayoría no se beneficia. Precisamente su fundamento son valores cívicos a potenciar como la ayuda mutua, la reciprocidad y la solidaridad. Esto requiere, para justificar éticamente el cribado, que haya evidencias acerca de los beneficios para aquellos que sean positivos.

Por tanto, debería priorizarse el cribado de aquellas enfermedades tratables, independientemente de si se pueden detectar en una prueba múltiple o específica. Sin embargo, en ocasiones, la inclusión de determinadas pruebas en el cribado se ha basado más en las posibilidades técnicas existentes, en la presión ejercida por las asociaciones de pacientes y en la opinión médica no contrastada, que en un proceso de revisión riguroso, objetivo y basado en la evidencia.

En el proceso de evaluación de la pertinencia, también es obligado considerar los costes de la inversión⁹. El uso eficiente de los recursos públicos es un deber moral y un programa de cribado debe atenerse a criterios de justicia¹⁰, aunque deban considerarse las peculiaridades de las enfermedades raras. Si se combinan varias enfermedades, es necesario demostrar la eficacia para cada una de ellas; aun teniendo en cuenta que el coste adicional de incluir más enfermedades sea mínimo, el daño podría superar el beneficio (muchos falsos positivos, desconocimiento de la historia natural de la enfermedad y de los límites sano-enfermo, etc.).

⁸ Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the Tandem mass spectrometry era: more test, more false-positive results. *Pediatrics* 2006; 118: 448-56.

⁹ Pàmols T, Terracini B, De Abajo F, Feito L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84:121-36.

¹⁰ Baily MA, Murray TH. Ethics, evidence and cost in newborn screening. *Hasting Center Report* 2008; 38: 23-31.

Asimismo, el programa ha de garantizar la disponibilidad de los servicios necesarios tanto diagnósticos y terapéuticos como de asesoramiento genético, para aquellos que resulten positivos en la prueba de cribado.

Además de la evaluación científica, es imprescindible una evaluación ética independiente que vele por la protección de la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. Dicha evaluación se centra principalmente en los siguientes puntos:

- 1) Es fundamental establecer un programa de control de calidad de la prueba que verifique su validez (especificidad y sensibilidad) y su precisión (reproducibilidad entre observadores), así como diseñar planes de formación continuada de los profesionales que participen, desde el personal que toma la muestra del recién nacido y los técnicos de laboratorio, hasta los responsables del seguimiento de los afectados. La oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada puede ser maleficente e injusta. Por tanto, se debe prever la evaluación de los indicadores de calidad apropiados.
- 2) La obligatoriedad o no del cribado neonatal¹¹ y como compatibilizar la autonomía y la beneficencia. El respeto de la autonomía requiere que la participación sea libre, voluntaria e informada, siendo los padres o tutores legales quienes toman la decisión por su hijo recién nacido, según establece la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente¹². Esta es la opción mayoritaria. Sin embargo, en el cribado de enfermedades tratables, el principio de beneficencia puede entrar en conflicto con la autonomía de los padres si eligen excluir a su hijo del cribado, privándole de los beneficios del tratamiento en el hipotético caso de estar afectado. Los argumentos a favor de la obligatoriedad apuntan a que la sociedad debe promover el bienestar del niño a través de la detección precoz y el tratamiento de las enfermedades seleccionadas, incluso en contra de la oposición de los padres.
- 3) La necesidad o no de obtención de consentimiento informado por escrito. En la actualidad el programa de cribado neonatal está incorporado a la práctica pediátrica habitual, como una rutina más, y así es visto por los padres que participan masivamente a pesar de la voluntariedad del mismo. La inclusión en los programas de cribado neonatal de enfermedades con tratamiento efectivo junto con otras no bien comprendidas y con resultados inciertos exige mayor información y no podemos etiquetar de irresponsable a un padre que no lo

¹¹Pollitt RJ. Compliance with science: consent or coercion in newborn screening. Eur J Pediatr 2004; 163: 757-8.

¹² Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (Las normas de esta ley relativas al consentimiento informado del paciente y la documentación clínica, serán de aplicación supletoria en los proyectos de investigación médica (disposición adicional 2ª) (BOE de 15 de diciembre de 2002)

autorice. La información debe ser honesta y veraz incluyendo la voluntariedad de la participación; la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas de primer y segundo nivel; la probabilidad de obtener falsos positivos; las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada; y los posibles acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. También, se debe informar si se trata de un proyecto de investigación, en cuyo caso se desconocen aún los posibles beneficios. Por otra parte, no podemos obviar que en algunos casos la relación entre fenotipo bioquímico y la enfermedad está lejos de ser absoluta y una persona no tratada puede permanecer asintomática toda su vida. Por ello, en el cribado debe considerarse enfermedad por enfermedad, y cuanto más complejo sea el programa más difícil será la toma de decisiones.

- 4) La detección de heterocigotos en enfermedades como la fibrosis quística y la anemia falciforme, plantea problemas específicos. Entre las razones en contra de informar destacan la ansiedad derivada de la información, la posible discriminación y estigma de los portadores, la excesiva medicalización, la promoción del “síndrome de niño vulnerable”, así como la posible detección de paternidad discordante¹³. No obstante, el consenso general es a favor de ofrecer información; ocultar el resultado vulneraría la autonomía de los padres y sería un paternalismo injustificado. Por otra parte se reconoce ética y legalmente el derecho a no saber, en especial en lo referido a información genética. Por ello, una opción es informar a los padres antes del cribado de esta posibilidad e invitarlos a decidir si quieren o no conocer este resultado, expresándolo en el documento de consentimiento informado cuando lo hubiere. Se tiende a sobrevalorar el beneficio del asesoramiento genético reproductivo a los padres. Este derecho choca con los derechos del niño a la privacidad de su información genética y consentimiento para obtenerla. La avalancha de información obtenida en primeras etapas de la vida (incluso prenatal) no está exenta de conflictos éticos y sociales.
- 5) El programa de cribado debe informar del proceso de recogida de muestras y de su eventual almacenamiento. Debe ser garantizada la confidencialidad de los datos o de la información derivada de la investigación realizada con dichos datos, respetando los aspectos éticos¹⁴ y legales^{15 16}. La Ley de investigación

¹³Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Counsel.* 2008; 17: 538-49.

¹⁴ de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, Martín Arribas MC, Terracini B, Pàmpol Ros T et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *RevEsp Salud Pública*, 2008; 82:21-42.

¹⁵ Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999).

biomédica¹⁷ establece en los capítulos III y IV, el marco normativo para la utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédicos y los biobancos.

- 6) Por último, como todo programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación. Dicho sistema debe garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el programa, siguiendo las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

En definitiva, en una sociedad plural, la toma de decisiones sobre el uso de las tecnologías sanitarias como es el cribado neonatal ampliado debe conjugar factores como los valores para mejorar el bienestar de los ciudadanos, apoyándose en las evidencias científicas, los principios éticos y en la oportunidad de los costes.

Consideraciones

Ante la consulta planteada acerca de la obtención de consentimiento informado para el cribado neonatal ampliado hacemos las siguientes consideraciones:

A la hora de evaluar cómo obtener el consentimiento informado un elemento clave a considerar es si las enfermedades objeto del cribado son o no tratables o prevenibles. En el caso de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito. En el caso de enfermedades tratables o prevenibles y cuando el programa de cribado forme parte de la práctica habitual, tal y como ocurre con el cribado neonatal, el consentimiento explícito puede no ser requerido, siempre y cuando se garantice que la participación esté precedida, con la suficiente antelación, de una información adecuada, de tal manera que se garantice el respeto a la participación informada y voluntaria.

No obstante, en el caso que se vayan a realizar estudios genéticos es obligado, según la Ley 14/2007, de investigación biomédica¹⁸, la obtención del consentimiento informado por escrito.

¹⁶ Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE nº 17, de 17 de enero de 2008).

¹⁷ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (BOE nº 159, de 4 de julio de 2007)

¹⁸ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (BOE nº 159, de 4 de julio de 2007)

Por tanto, dada la estrategia de cribado neonatal adoptada en Asturias, en la que el estudio genético se limitará a aquellos casos en que haya que solicitar una segunda muestra para estudio de sospecha de fibrosis quística, solo sería imprescindible la solicitud de consentimiento informado específico por escrito en estos casos.

Conclusiones

En resumen, consideramos que es fundamental tener en cuenta lo siguiente:

- 1) Impartir formación general acerca del cribado neonatal ampliado que se va a poner en marcha a todos profesionales sanitarios implicados en la atención a gestantes y a recién nacidos en Asturias.
- 2) Elaboración de una hoja de información, en términos comprensibles, dirigida a la población y que de forma específica sea entregada a las gestantes, durante las consultas prenatales, ofreciendo la oportunidad de ampliar información si se requiere.
- 3) Reconocer la voluntariedad de las pruebas de cribado neonatal. Dado que la conocida “prueba del talón” está introducida en la práctica clínica habitual de nuestro sistema sanitario, tanto en maternidades públicas como en privadas, continuar con el consentimiento implícito actual. Si los padres se niegan a someter al cribado neonatal a sus hijos, después de una información detallada, resolviendo sus dudas de forma personalizada, no se realizará dejando constancia en la historia clínica del proceso de información y del rechazo a la prueba.
- 4) En los casos positivos de la determinación de Tripsinógeno inmunoreactivo en 1ª muestra, en que sea necesario solicitar una segunda muestra, la cual si resulta también positiva, se empleará para determinación de ADN para Fibrosis quística, se solicitará consentimiento informado en un documento escrito elaborado específicamente para tal fin.
- 5) Especificar la posibilidad de hallazgo de situación de heterocigosis para las mutaciones causantes de fibrosis quística, permitiéndoles decidir si desean ser informados o no.
- 6) Asegurar el acceso al consejo genético personalizado para aquellos casos que precisen estudio genético.

Oviedo, 5 de mayo de 2014

EL PRESIDENTE DE LA COMISION

Fdo. Sergio Gallego Riestra