

COLABORACIÓN ESPECIAL**RECOMENDACIONES SOBRE LOS ASPECTOS ÉTICOS
DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DE POBLACIÓN PARA
ENFERMEDADES RARAS**

Teresa Pàmpol Ros (1,2), Benedetto Terracini (1,2), Francisco J de Abajo Iglesias (2), Lydia Feito Grande (2), M^a Concepción Martín-Arribas (2), José María Fernández Soria (2), Tomás Redondo Martín del Olmo (2), Jaime Campos Castelló (2), Joaquín Herrera Carranza (2), Javier Júdez Gutiérrez (2), Moisés Abascal Alonso (2) y Antonio Morales Piga (2)

(1) Ponentes.

(2) Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IER).

RESUMEN

El Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIIR) del Instituto de Salud Carlos III, dentro de las actividades que desarrolla, ha preparado el presente documento de recomendaciones éticas con respecto a la puesta en marcha de programas de cribado de población, con especial referencia a los cribados genéticos. Basándose en una revisión crítica se han elaborado 24 recomendaciones concernientes a 14 apartados que inciden principalmente en los siguientes puntos: la evaluación de la pertinencia del programa, incorporando al proceso el análisis ético, de las evidencias científicas y de la oportunidad de los costes; la necesidad de diferenciar entre investigación e intervención y de que el programa sea específico e integral; la creación de un grupo de trabajo interdisciplinar que controle su desarrollo y elabore un protocolo de programa que incluya su justificación, desarrollo y ejecución incluyendo las actividades terapéuticas o preventivas y actividades de seguimiento; la revisión necesaria del programa por un Comité de Ética independiente; la garantía de acceso voluntario, universal y equitativo que requiere de la información sobre el programa y hechos específicos si los hubiera, como la detección accidental del estado heterocigoto en menores en los programas de cribado neonatal y las necesidades de consejo genético; la consideración del uso futuro de las muestras remanentes; la calidad total y evaluación periódica del programa; las garantías de confidencialidad de los datos de carácter personal; la declaración de conflictos de intereses de los miembros de los Comités implicados en el programa.

Palabras clave: Bioética. Programas de cribado. Cribado neonatal. Enfermedades raras. Ética clínica. Salud pública.

ABSTRACT**The Ethical Aspects of Population
Screening Programme of Rare
Diseases**

The Committee on Ethics of the Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIIR) of the Spanish National Institute of Health Carlos III, presents this article dealing with ethical guidelines regarding the implementation of screening population programmes with special emphasis on genetic screening. After a critical review it has been addressed 24 recommendations concerning 14 topics: evaluation of the opportunity of the programme, including ethical analysis besides scientific evidences and cost/benefits issues; the need to differentiate between research and public health intervention and to build a specific and comprehensive programme; the creation of an interdisciplinary working group which control its implementation and prepare a protocol including justification, development, therapeutic or preventive actions and follow-up activities; the review of the programme by an independent Ethical committee; the guarantee of the voluntary, universal and equitable population access, which requires sufficient information on the programme and their specific relevant facts, as incidental detection of heterozygous state in minors in newborn screening and the relevance of non directive genetic counselling specially in prenatal screening offered to pregnant women; considerations regarding future uses of samples for research purposes; total quality and periodic programme evaluation; guarantee of personal data confidentiality and the conflict of interest statement of the members of all the Committees involved in the programme.

Key words: Ethics. Genetic testing. Mass Screening. Neonatal screening. Rare diseases. Ethics clinical.

Correspondencia:
M^a Concepción Martín Arribas.
Subdirección General de Investigación en Terapia Celular
y Medicina Regenerativa
Avda. Monforte de Lemos, 5
28029 Madrid

INTRODUCCIÓN

Las nuevas tecnologías y la evolución de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos plantean necesidades de revisión e, incluso, cambios en los criterios científicos y éticos. Especialmente durante los primeros años de implantación de una nueva técnica o procedimiento, estos cambios requieren un balance responsable que no siempre es fácil de encontrar.

Este «imperativo de la responsabilidad» que exige revisar el balance científico y ético es aplicable a los programas de cribado. No sólo a los tradicionales y universales programas de cribado neonatal sino a los que puedan plantearse en el futuro bajo el horizonte que perfilan los principios de la medicina genómica. La aproximación a la medicina basada en el conocimiento del genoma humano tiene por ideal proporcionar una atención sanitaria predictiva, preventiva y personalizada, lo cual conlleva la necesidad de conocer que, entre otras cosas, empuja fuertemente a la expansión de las pruebas genéticas y de los cribados genéticos. Las capacidades tecnológicas para identificar alteraciones genéticas y para los cribados genéticos de población son virtualmente ilimitadas y pueden llegar a desafiar en el plano científico y económico a los sistemas sanitarios. En especial con respecto a una posible maleficencia y a la limitación de la autonomía, las implicaciones sociales y éticas derivadas del uso de esta avalancha de información que tenderá a obtenerse en las primeras etapas de la vida, incluso en la etapa prenatal, son manifiestas.

Los cribados de población con mayor cobertura e historia más dilatada han sido dirigidos a las mujeres embarazadas, las parejas que planifican un embarazo y a los recién nacidos, tratándose además de cribados genéticos en tanto que están dirigidos a identificar enfermedades de base genética.

El presente documento es una revisión crítica de los puntos más relevantes relacionados con los programas de cribado en la población. Adopta la forma de recomendaciones que se elevan al debate público con la esperanza de que sirvan de orientación responsable e inspiradora.

RECOMENDACIONES

Evaluación de la pertinencia de los programas de cribado

Recomendación 1: Cuando se considere la conveniencia de establecer un programa de cribado, la propuesta debe someterse a un comité científico independiente o a un organismo de evaluación tecnológica sanitaria que: 1) evalúe las pruebas científicas disponibles sobre las posibilidades de que dicho programa permita alcanzar los objetivos previstos para el mismo; en el caso de enfermedades tratables, pretenda ofrecer una intervención médica eficaz o una acción preventiva útil; en el caso de enfermedades no tratables de base genética o de defectos congénitos, debe ofrecer asesoramiento reproductivo y diagnóstico prenatal en función del programa y de la población diana a la que se orienta (personas adultas en edad reproductiva, mujeres embarazadas, etc); 2) redacte un informe que será de preceptiva consideración por parte de la autoridad política sanitaria a la que le corresponda la decisión de invertir recursos en el citado programa de cribado. Es aceptable que se considere la posibilidad de combinar el cribado para enfermedades distintas siempre que se demuestre la eficacia para cada una de ellas.

«El cribado es un servicio de salud pública consistente en la aplicación sistemática de un ensayo o de un cuestionario para identificar, entre personas que no han buscado atención médica a causa de síntomas de un trastorno específico, a aquellas con riesgo suficiente de desarrollarlo, con el fin de que pue-

dan beneficiarse de nuevas investigaciones o de acciones preventivas directas»¹.

Partiendo de esta definición, los objetivos que guían a los cribados actuales son de tres tipos: 1) cribados para la detección de enfermedades para las cuales la comunidad científica juzga –con métodos aceptados– que existe un tratamiento eficaz o acciones preventivas valiosas, a fin de ofrecer una intervención médica. Ejemplos de ello son el cribado neonatal y el cribado del cáncer de colon o del cáncer de mama; 2) cribados con fines de asesoramiento reproductivo o de diagnóstico prenatal, realizados en edad pre-reproductiva, prenatal o preconcepcional, cuando no hay tratamiento efectivo. Aquí se encuadran los cribados de heterocigotos para enfermedades graves en población general o en grupos de riesgo y el triple cribado en mujeres embarazadas; y 3) la investigación, incluyendo estudios de prevalencia, estudios sobre la historia natural de las enfermedades y ensayos clínicos.

Un programa de cribado de población es una intervención en la que se utilizan los resultados de investigaciones previas que hayan demostrado la efectividad de las acciones terapéuticas o preventivas que se ofrecerán a las personas con riesgo suficiente para el mismo, a fin de que puedan beneficiarse de nuevas investigaciones o de acciones preventivas directas. Los criterios más adecuados para establecer la idoneidad del programa son los basados en las mejores pruebas disponibles, incluyendo el consenso entre expertos.

Cuando el trastorno es hereditario o genético al cribado se le denomina «cribado genético». La Ley 14/2007, de 4 de julio, que regula la investigación biomédica en España, en adelante Ley de investigación biomédica, también parte de este concepto. En su Artículo 3, especifica que se entenderá por cribado genético aquel «programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para

los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes». El Artículo 54 añade que «los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud, en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas».

Por lo tanto, conviene subrayar que el concepto de cribado genético no se refiere a la naturaleza de la técnica empleada sino al hecho de que la enfermedad objeto del cribado sea de origen genético. Así, se consideran cribados genéticos el triple cribado en mujeres embarazadas, los programas de cribado neonatal y los de heterocigotos^{2,3}. La diferencia entre un cribado genético y una prueba genética estriba en que el cribado se ofrece por el sistema sanitario o por los dispositivos de salud pública a todos los miembros de una población o a un subgrupo de población asintomática, mientras que la prueba genética se proporciona a personas que han buscado o pedido específicamente cuidados médicos o asesoramiento genético. Desde el punto de vista técnico el tipo de prueba de laboratorio suele ser distinta, pero podría darse el caso de que se emplee la misma en el programa de cribado y para las personas asintomáticas, por lo que los límites a veces se difuminan. También es oportuno recordar que una prueba genética no es sólo la que emplea la técnica del ADN recombinante sino cualquier prueba que proporcione una información equivalente, acerca de la pérdida de función de un gen (ver la «Ley de investigación biomédica» y el «Protocolo adicional a la convención sobre derechos humanos y biomedicina del Consejo de Europa concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios»).

En lo que concierne tanto a los cribados genéticos como a las pruebas genéticas, son muy relevantes los modelos de consen-

miento o elección informada, la educación y el asesoramiento, el respeto a la privacidad, la no discriminación por causa de la información genética obtenida, los intereses de otros miembros de la familia que puedan compartir el patrimonio genético, y los intereses de la comunidad. El Artículo 54 de la Ley de investigación biomédica señala que *será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por esta ley para los análisis genéticos*. También en el Artículo 54 se establece que *Las autoridades sanitarias determinarán, basándose en criterios objetivos, la pertinencia del cribado genético en atención a las enfermedades a prevenir o tratar*.

Recomendación 2: Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia. La oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada es maleficente e injusta.

Recomendación 3: Toda prueba de cribado debe validarse en condiciones semejantes a aquellas en las que vaya a desarrollarse en la práctica.

Toda prueba diagnóstica en general, y las de cribado en particular, tiene una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos vinculados a la prevalencia de la enfermedad, que permiten interpretar los resultados de la misma. Cuando la enfermedad objeto del cribado tiene una prevalencia muy baja, el valor positivo predictivo es forzosamente bajo. Es lo que ocurre con la gran mayoría de enfermedades hereditarias cuyas prevalencias son inferiores a 1 por 100.000 habitantes. Estos parámetros deben obtenerse a través de un proceso de validación. El papel de una prueba de cribado es identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad para ofrecerles las pruebas médicas o de laboratorio más adecuadas (pruebas de segundo nivel) con el fin de llegar a un diagnóstico. Dichos parámetros deben utilizarse en el proceso de evalua-

ción de la pertinencia de un programa de cribado.

Un programa de cribado puede tener, por tanto, resultados falsos negativos y falsos positivos. Los falsos negativos conducen a una inadecuada sensación de tranquilidad y seguridad, así como a la posible subestimación de la importancia de síntomas de la enfermedad si estos aparecen. En ocasiones pueden inducir también a la privación de una intervención terapéutica a su debido tiempo. Por otro lado, las consecuencias de los falsos positivos pueden ser muy variadas: malestar, preocupaciones innecesarias, pérdida de tiempo o de dinero por la realización de las pruebas de segundo nivel, mayor medicalización ante síntomas comunes o inespecíficos y efectos iatrogénicos derivados de intervenciones terapéuticas innecesarias⁴⁻⁶.

En el caso de los programas de cribado neonatal estos son aspectos especialmente críticos dado que al programa accede toda la población sana de recién nacidos y, por tanto, la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio por haber participado en el programa. Por otra parte, debido a que con excepción de unas pocas enfermedades la prevalencia de los trastornos es muy baja, el valor predictivo positivo forzosamente también lo será. Para justificar éticamente el cribado, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia, es necesario estar seguros de que para los que sean encontrados positivos haya evidencias de alta calidad acerca de los beneficios. En el cribado neonatal hay asimismo una base de valores cívicos como ayuda mutua, reciprocidad y solidaridad que contribuyen a fundamentar los programas⁷.

Debe haber seguridad de que se ofrecen beneficios a las personas afectadas de manera equilibrada con los costes, y de que se controlan y minimizan los daños colaterales previsibles. Más allá de los posibles daños, un programa mal diseñado o deficientemente administrado produce escasos beneficios

o ninguno, y puede incurrir en el uso inapropiado de los limitados recursos de salud pública. A menudo son los detalles científicos, clínicos y operativos los que marcan la diferencia entre un buen programa y otro en el que los costos, carga para la comunidad y consumo de recursos sanitarios, superan los méritos del resultado.

Recomendación 4: Debe rechazarse la aplicación simplista del «imperativo tecnológico»; es decir, justificar la inclusión de un trastorno en un programa de cribado por el mero hecho de que sea detectable en una plataforma de ensayo múltiple. Debe priorizarse absolutamente el cribado de aquellas enfermedades que sean tratables, independientemente de si se pueden detectar en una prueba múltiple o con una prueba específica.

Recomendación 5: En el proceso de evaluación de la pertinencia, junto con los aspectos tecnológicos y eficacia médica, se tendrán en cuenta los aspectos relacionados con los costos y su dimensión ética.

Recomendación 6: La implementación de las tecnologías sanitarias tiene consecuencias morales y una fuerte carga de valores. Por lo tanto, es muy recomendable la incorporación de un análisis ético al proceso de evaluación con el fin de mejorar la adopción de decisiones en la materia.

Hay una cierta prevención o resistencia por parte de muchos profesionales a utilizar la relación coste-efectividad en la priorización de los cuidados sanitarios, pero lo cierto es que los costos también tienen una dimensión ética. El uso eficiente de los recursos públicos es un deber moral y, con los mismos objetivos y enfermedades incluidos en un programa de cribado, éste puede ser coste-efectivo o no serlo según esté bien o mal diseñado. La asignación de fondos a un programa de cribado debería ser compatible con la satisfacción de otras necesidades atendiendo al principio de justicia. Esto es

de especial relevancia en los programas que incluyen técnicas «selectivas», como los cribados prenatales, que en ningún caso deberán ser considerados un elemento para justificar la reducción de los recursos destinados a los discapacitados.

La adopción política de decisiones respecto a algunos cribados genéticos (por ejemplo, el cribado neonatal) 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, antes que en un proceso de revisión, riguroso, objetivo y basado en la evidencia. Pero también hay que reconocer que los análisis de coste-efectividad y coste-utilidad tienen limitaciones en su capacidad para informar decisiones políticas y posiblemente deben explorarse métodos alternativos de evaluación económica para los cribados genéticos que tengan en cuenta las desigualdades sociales y las limitaciones científicas subyacentes a las enfermedades raras. En conclusión, en una sociedad multiétnica y multicultural como la actual, la toma de decisiones sobre el uso de las tecnologías sanitarias debe tener muy en cuenta los valores subyacentes a fin de mejorar el bienestar de los ciudadanos, y apoyarse de manera conjunta en las evidencias científicas, en los principios éticos y en la oportunidad de los costos^{2, 8-13}.

Diferenciar entre investigación e intervención

Recomendación 7: Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar en el mismo, junto al hecho de que no hay todavía seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al participante. Un programa de cribado que incluya como objetivos enfermedades para las cuales se haya demostrado la eficacia del cribado, junto con otras para las cuales los beneficios del cribado sean inciertos, debería diferen-

ciarlas claramente en la invitación a participar. Estos aspectos se revisarán detenidamente por el Comité de ética. Deberá así mismo organizarse un programa de investigación que apoye ensayos clínicos colaborativos para los sujetos que sean encontrados positivos.

En una intervención validada la eficacia de la actuación del programa que se ofrece está demostrada, mientras que una investigación tiene el objetivo de verificar la hipótesis de que es eficaz. Hasta que dicha hipótesis no esté demostrada, no se puede excluir que sea ineficaz (o quizás incluso nociva). La inclusión en los programas de cribado neonatal de enfermedades con tratamiento efectivo junto con otras no bien comprendidas y con resultados terapéuticos desiguales plantea dilemas específicos y, si se incluyen estas últimas, debe hacerse bajo el paradigma de la investigación^{13,14} (ver también apartado de «Consentimiento informado. Aspectos generales»).

Necesidad de que el programa sea específico e integral

Recomendación 8: Cualquier programa de cribado debe incluir, además de la indicación de la enfermedad o las enfermedades que se quiere prevenir o tratar, la prueba de cribado que se propone, la población a la que se va a ofrecer, el protocolo de segundo nivel (pruebas de confirmación diagnóstica) que se ofrecerá a los que resulten positivos y la guía terapéutica o preventiva que se planteará a quienes estén afectados según el resultado de las pruebas de segundo nivel. Un programa de cribado debe tener en cuenta el contexto social y la organización sanitaria del ámbito en el que se va a desarrollar, y deberá implementar las medidas necesarias para procurar la educación de la población y la formación de los profesionales (ver recomendación 15).

El desarrollo de pruebas utilizables a gran escala en los programas de cribado y la evidencia de que el diagnóstico precoz puede tener beneficios son condiciones necesarias pero no suficientes para justificar un programa dirigido a una población. Un programa de cribado es un sistema complejo que debe contemplar de una manera integrada, desde la invitación a participar y el acceso a la prueba de cribado a todos los aspectos logísticos del acceso a las pruebas de segundo nivel y a las medidas terapéuticas o preventivas que sean oportunas, incluyendo todas las actividades de seguimiento que se requieran para garantizar los objetivos del programa. El conocimiento del programa por parte de la población diana y de los profesionales implicados es fundamental pero no suficiente. Para garantizar la eficacia y continuidad de un cribado de población, este deberá formar parte de la práctica sanitaria habitual y estar integrado en el sistema de salud del ámbito en el que se va a desarrollar.

Creación de un grupo de trabajo interdisciplinar

Recomendación 9: Se debe crear un grupo de trabajo interdisciplinar e identificar un responsable general del programa, así como las distintas actividades de seguimiento que el programa requiera.

La puesta en práctica de un programa de cribado requiere la colaboración armónica, reglada e interdependiente de profesionales de distintas disciplinas: técnicos en salud pública, médicos especializados en la intervención a realizar y en su seguimiento, profesionales de enfermería y de servicios sociales, así como personas capacitadas para realizar el control de calidad, la evaluación y la comunicación de los resultados, entre otras. Por tanto, es una tarea interdisciplinar que sólo puede llevar a cabo un equipo con objetivos comunes y relaciones continuadas.

Exigencia de elaboración de un protocolo para el programa de cribado

Recomendación 10: El grupo de trabajo interdisciplinar elaborará un protocolo en el que se especifiquen los siguientes puntos:

- La justificación de la decisión de poner en marcha el programa de cribado y sus objetivos.
- La estimación del número de casos de enfermedad que se podrán prevenir o tratar.
- La organización de los contactos con los miembros de la población diana de manera que se consiga la máxima participación, equidad de acceso e información.
- El desarrollo de la ejecución de la prueba de cribado (incluyendo el control de calidad de la misma), de las pruebas de segundo nivel, y de las prestaciones preventivas o terapéuticas.
- El coste del programa. Se debe incluir el coste de: 1) organización y evaluación; 2) pruebas diagnósticas; 3) programa de garantía de la calidad; 4) seguimiento de los sujetos que sean positivos en la prueba de cribado.
- El sistema que garantice la protección de los datos de carácter personal.
- La información que se va a proporcionar a la población diana, el proceso de información y el consentimiento informado que se va a ofrecer, así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten.
- El programa de difusión de la información que se proporcionará a los miembros de la población diana, a las asociaciones de enfermos, a los profesionales y a los medios de comunicación.
- La definición de las actividades de seguimiento que el programa requiera.

Es indispensable un protocolo detallado a fin de garantizar que el programa se corresponda con los criterios generales y objetivos previamente establecidos, conforme a la máxima eficacia y eficiencia de las actuaciones sanitarias y a la máxima equidad de

acceso a los recursos entre los miembros de la población diana entendida como el grupo de personas al que se dirige el programa de cribado.

La Ley de investigación biomédica en su artículo 54.2, establece que las autoridades sanitarias velarán para que «se garantice el acceso universal y equitativo de la población para la cual está indicado el cribado, por la organización y planificación del programa, así como por la calidad de las pruebas diagnósticas de segundo nivel y de las prestaciones preventivas y terapéuticas que se ofrezcan».

Protocolo de seguimiento individual

Recomendación 11: Un programa de cribado debe desarrollar un protocolo para el seguimiento individual con respecto a distintos posibles resultados finales, garantizando la disponibilidad de los servicios necesarios (diagnósticos, terapéuticos, asesoramiento genético, etc.). El protocolo debe indicar el intervalo de tiempo máximo que se considera aceptable para pasar al escalón siguiente que corresponda tras el resultado de la primera prueba.

La prueba de cribado identifica a aquellos sujetos que probablemente tengan riesgo de desarrollar una enfermedad, o de que la desarrolle su descendencia, con el fin de ofrecerles una prueba de confirmación. Por ello, el diseño del programa contemplará las etapas del proceso diagnóstico a seguir con aquellos que resulten positivos en la prueba de cribado.

Asimismo, es necesario que queden establecidos los recursos que garanticen a los que resulten afectados al final del recorrido diagnóstico, el acceso a una terapia eficaz y a otros servicios que supongan un beneficio para los participantes. Por ejemplo, en los programas de cribado de heterocigotos el acceso al asesoramiento genético para tomar

decisiones reproductivas informadas así como al diagnóstico prenatal, técnicas de reproducción asistida, etc.

En los cribados genéticos, es decir en los que tienen como objetivo prevenir o tratar enfermedades genéticas, antes de iniciarse el programa debe garantizarse que estarán disponibles los recursos para atender las necesidades de consejo genético¹⁵.

Control de calidad de la prueba de cribado

Recomendación 12: Un programa de cribado debe establecer previamente a su inicio los estándares mínimos de calidad de la prueba de cribado de acuerdo con los mejores datos científicos disponibles. Para garantizar estos estándares de calidad debe implementarse un programa de acreditación de laboratorios sujeto a una monitorización periódica independiente. Dicho control se debe llevar a cabo por un organismo acreditado. Si las pruebas diagnósticas de segundo nivel son pruebas de laboratorio, estarán sujetas a los mismos requisitos.

La baja calidad de una prueba puede ser una causa de maleficencia en la actividad de cribado. Por tanto, es necesario que se elabore y se ponga en marcha un programa de control de calidad de la prueba, que verifique su validez (especificidad y sensibilidad) y su precisión (reproducibilidad entre observadores). Los laboratorios deben trabajar bajo normativas internacionales, certificando que tienen implantada como mínimo una política de gestión de la calidad mediante la norma UNEEN ISO 9001 y trabajar para obtener así mismo la acreditación de la competencia mediante la norma UNEEN-ISO 15.189 para cada una de las técnicas empleadas.

Recomendación 13: Las personas que proporcionen los servicios deben tener la capacidad y la cualificación adecuadas para el desempeño de sus funciones, de acuerdo

con las obligaciones y estándares. Para garantizar la calidad y su mantenimiento todo programa de cribado debe hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que participen.

La validez, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de una prueba de cribado no dependen sólo de sus características intrínsecas sino también del nivel, experiencia y preparación de los profesionales que la aplican. Previamente a la puesta en marcha del programa es necesario medir las características mencionadas y organizar la formación continuada de los profesionales implicados.

Revisión del programa por un Comité de Ética independiente

Recomendación 14: Todo programa de cribado deberá evaluarse en sus aspectos éticos por un comité independiente que deberá revisar especialmente el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a la población diana así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten; dicho comité podrá recabar información o aclaraciones adicionales y deberá culminar la evaluación con una opinión razonada por escrito.

Además de la evaluación científica sobre la pertinencia de establecer un programa de cribado, es imprescindible realizar una evaluación ética independiente por un comité de ética que incluya personas legas, preferiblemente representantes de asociaciones de pacientes y familiares. La protección de la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el programa de cribado será un punto fundamental en dicha evaluación ética. El comité de ética podría trabajar de forma interdisciplinar con el grupo de evaluación de tecnología sanitaria para incorporar el análisis ético, a fin de mejorar la toma de decisiones (ver recomendación 5). En este sentido, la Ley de investigación biomédica establece que el programa será

evaluado por el comité de ética del centro donde se realice. Sin embargo, dado que un programa de cribado es un sistema complejo que va mucho más allá de la prueba de cribado en sí, y que su alcance suele ser territorial, sería conveniente que fuese evaluado por un comité de ética de ámbito regional o nacional.

Invitación a participar y garantía de acceso voluntario, universal y equitativo

Recomendación 15: La prueba de cribado debe ofrecerse a todos los miembros de la población diana de forma equitativa, de manera que permita el acceso universal. La invitación a cada uno de los miembros de la población diana para participar en el programa de cribado puede realizarse a través de diversos medios, pero cualquiera que se utilice debe incluir información suficiente sobre el programa. La invitación debe indicar una cita para someterse a la prueba de cribado o bien el momento en que ésta se realizaría. También debe figurar la dirección, el número de teléfono, o ambos a los que los interesados puedan dirigirse para obtener información adicional.

La observancia del principio de autonomía requiere que la participación en un cribado de población sea libre, voluntaria e informada. En el cribado neonatal son los pares o tutores legales quienes toman la decisión de que el recién nacido participe ^(16, 17). Dado que se ofrece mayoritariamente el cribado de enfermedades tratables, el principio de beneficencia puede entrar en conflicto con el de autonomía de los padres ya que estos pueden elegir la no participación de su hijo en el cribado, privándole de los beneficios del tratamiento en el caso de que estuviese afectado por alguna de dichas enfermedades.

A pesar de ello la participación en el cribado neonatal rara vez es obligatoria. Lo es

en algunos estados de EE.UU., sin embargo la legislación admite objeciones. La justificación ética ofrecida para que el cribado neonatal sea obligatorio es 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 a esta sencilla intervención médica ^(18,19).

Hoy en día los programas de cribado neonatal suelen ser complejos. Incluyen enfermedades tratables junto a otras para las cuales los beneficios son menos evidentes. La prevalencia de la enfermedades puede ser muy baja, por lo que cuantas más enfermedades se incluyan más posibilidades tiene el recién nacido de ser sometido a las molestias de realizarse las pruebas diagnósticas de segundo nivel sin que ello le reporte ningún beneficio (falsos positivos). Por otra parte, los programas no están exentos de falsos negativos. En algunos casos la relación entre fenotipo bioquímico y enfermedad está lejos de ser absoluta y una persona no tratada puede permanecer asintomática toda su vida ⁽²⁰⁾. Por ello, el cribado debe considerarse enfermedad por enfermedad y es aventurado tachar de irresponsables a unos padres que rechazan el cribado neonatal, ya que cuanto más complejo sea el programa más difícil es la toma de decisiones ^{21, 22}.

La incorporación del programa de cribado neonatal a la práctica pediátrica habitual junto con la vía de la persuasión mediante la educación, la información comprensible honesta y veraz y el consentimiento informado, son el camino para proteger simultáneamente los principios de autonomía y beneficencia.

La invitación a participar en el programa de cribado debe ir acompañada de información sobre el objetivo del programa, los beneficios previsible para la población como para el individuo, los requerimientos de la prueba de cribado y la información que puede derivarse de la misma,

así como sobre la probabilidad de que se produzcan efectos indeseables (falsos positivos a la prueba de cribado y sus consecuencias, patología iatrogénica, etc.). La información se debe proporcionar a cada uno de los miembros de la población diana. Un medio adecuado para efectuar dicha invitación puede ser un folleto, o bien una carta personalizada (ver el apartado de «Consentimiento informado. Aspectos generales»).

Recomendación 16: Cuando un programa de cribado (como el cribado neonatal de algunas enfermedades genéticas) pueda detectar incidentalmente el estado heterocigoto en un sujeto que, por definición, será menor de edad y asintomático, deberá informarse a los padres antes del cribado. Los padres deberían decidir antes de la prueba si quieren saber el resultado o no, y expresarlo en el documento de consentimiento informado cuando lo hubiere. La comunicación del resultado debe hacerse de manera adecuada, en el contexto de la consulta de consejo genético y, siempre que sea posible, dando material informativo escrito que facilite su comprensión.

En los cribados genéticos realizados en el período neonatal se detectan a veces algunos recién nacidos heterocigotos (por ejemplo, en el cribado neonatal de la fibrosis quística o en el de la anemia falciforme). Descubrir la heterocigosis en un recién nacido no tiene para él ninguna consecuencia en materia de salud. Hay un consenso importante en no aplicar pruebas genéticas a menores si no es en beneficio directo para su salud^{23,24}. El debate se centra en los potenciales beneficios y daños derivados de comunicar esta información a las familias. El principal beneficio es el acceso a la información para la toma de decisiones reproductivas, tanto por parte de los padres como por los futuros adultos. Los daños potenciales serían: la ansiedad derivada de un eventual resultado desfavorable, la discriminación y el estigma de los portadores, una excesiva medicaliza-

ción, el desarrollo de un «síndrome del niño vulnerable» y detectar una paternidad discordante⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Ocultar el resultado a los padres es una posición paternalista que atribuye a los sujetos una incapacidad para manejar información sanitaria importante y viola su derecho a la autonomía, por lo que hay un consenso en que la información debe ofrecerse. Por otra parte, también está cada vez más reconocido ética y legalmente el derecho a no saber, particularmente en lo que se refiere a información genética.

Para conjugar todos los derechos y equilibrar beneficios y daños, una opción es informar a los padres, antes del acceso al cribado, de la posibilidad de descubrir incidentalmente el estado heterocigoto del recién nacido y de lo que ello significa, e invitarlos a decidir si quieren o no conocer este resultado²⁴. A tal fin, puede añadirse una pregunta específica en el consentimiento informado cuando lo hubiera.

La identificación de portadores sanos debe acompañarse del consejo genético, tal y como se recoge en diversos documentos^{24,25} y en el Protocolo Adicional a la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa

Recomendación 17. En el caso de los programas de cribado neonatal, el asesoramiento reproductivo es un beneficio añadido secundario y no puede justificarse como objetivo primario ya que subvierte la jerarquía de beneficios para una intervención de salud pública dirigida a los recién nacidos.

Hay una tendencia a sobrevalorar el beneficio del asesoramiento genético reproductivo a los padres. Esto es debido al hecho de incluir en los programas, junto a las enfermedades tratables de manera efectiva otras menos comprendidas y para las que no hay un tratamiento bien establecido²⁸. Para justificar la incorporación de éstas se propone

aceptar beneficios más indirectos; para el niño con una enfermedad no tratable, proporcionándole cuidados paliativos y soporte; para la familia, porque de este modo pueda tomar decisiones reproductivas informadas; y para la sociedad, en la medida en que proporciona conocimientos acerca de la enfermedad y su incidencia. Con ello se favorece una aproximación expansionista al cribado neonatal²⁹.

En el apartado anterior ya se ha argumentado que el estado de portador del niño debe ser revelado a los padres ya que ocultarlo sería una posición paternalista que vulneraría el derecho de los padres a disponer de información reproductiva importante para ellos mismos y para el niño en el futuro. Sin embargo, este derecho choca con los derechos del niño respecto a la privacidad de su información genética y consentimiento para obtenerla. A menos que la comunicación del riesgo reproductivo se realice mediante un procedimiento que tenga en cuenta los valores del paciente y sea sensible a sus preferencias acerca de opciones médicas, no es adecuado perseguir beneficios reproductivos mediante el cribado neonatal ya que éstos pueden alcanzarse mucho mejor con los programas tradicionales de cribado antenatal de portadores^(30, 31). Es muy importante, por lo tanto, la no directividad en el proceso de consejo genético y de comunicación del riesgo³¹.

Consentimiento informado. Aspectos generales

Recomendación 18: Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado del sujeto, o bien de sus representantes o tutores legales en el caso de incapaces y menores de edad, antes de realizar la actuación. El consentimiento informado se obtendrá de forma expresa y normalmente por escrito; el Comité de Ética establecerá en qué situaciones se podrá obtener de forma verbal.

Según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, el consentimiento informado es «la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud».

En el caso de menores de edad e incapaces se acepta el principio de que el consentimiento pueda ser expresado por sus padres o tutores legales, según corresponda. En todo caso, para la información y el proceso de consentimiento informado se tendrá en cuenta lo establecido en la normativa legal. Aún así, la doctrina del menor maduro se refleja en la legislación española sanitaria y de investigación clínica. Es muy relevante la forma en que se elabora la información y el momento en que se da. En el caso del cribado neonatal debe darse antes del nacimiento, por ejemplo durante las clases de preparación al parto^{32, 33, 34}.

A la hora de evaluar cómo obtener el consentimiento informado el Comité de ética debe tener en cuenta, como criterio, si las enfermedades 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 el consentimiento explícito podría no ser requerido, siempre que se garantice que la participación esté precedida, con la suficiente antelación, de una información adecuada; de esta manera se garantiza el respeto a la participación informada y voluntaria.

Recomendación 19: La información que se proporciona debe mencionar: 1) la naturaleza voluntaria de la participación; 2) la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas

de primer y segundo nivel; 3) la probabilidad de obtener falsos positivos y por lo tanto la inquietud temporal a que puedan verse sometidos hasta que se confirme o descarte el diagnóstico; 4) las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada; y 5) las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. Si se está solicitando la participación en un proyecto de investigación se deben mencionar además las incertidumbres que no se aclararán hasta que la investigación haya terminado.

La información que se proporciona a los sujetos a los que se ofrece el cribado es un elemento capital del proceso de consentimiento informado. Es conveniente que la información se dé por escrito y ampliarla verbalmente si así se solicita. En todo caso se debe dar la oportunidad a los sujetos de formular preguntas y plantear dudas a lo largo de todo el proceso. Es muy importante explicar a los sujetos el significado de los falsos positivos, su probabilidad y las acciones que se llevarán a cabo (ver texto explicativo de las recomendaciones 2, 7,15).

Recomendación 20: El ofrecimiento del triple cribado en suero materno a las mujeres embarazadas debe hacerse con un cuidado exquisito, dado que algunas mujeres pueden sentirse presionadas por el hecho de que son las autoridades sanitarias quienes ofrecen la prueba. El consentimiento libre e informado implica que el consejo genético, antes y después de las pruebas, deba ser no directivo y profesional y que las decisiones de la mujer embarazada, sean cuales sean, no den lugar a trato discriminatorio. Si la mujer embarazada decide llevar adelante la gestación de un feto afectado deberá procurarse que se beneficie de las condiciones médicas y sociales óptimas. Si opta por una interrupción legal del embarazo se impone igualmente el procurar buenas condiciones médicas, sociales y psicológicas.

Hay programas –como el de cribado prenatal de defectos congénitos– que comportan circunstancias específicas; por ello, la información acerca de la voluntariedad de acceso y el consentimiento merecen consideraciones adicionales. A la embarazada se le ofrece lo que se denomina «triple cribado» (parámetros bioquímicos en suero materno, parámetros ecográficos y edad). Si el riesgo es elevado se ofrece un cariotipo (prueba diagnóstica prenatal) en una muestra fetal que se obtiene mediante biopsia coriónica o amniocentesis. Los puntos más sensibles son que no se podrán ofrecer medidas terapéuticas y la embarazada se enfrentará a la decisión de proseguir o no el embarazo en caso de resultado de feto afectado.

La toma de muestras para la prueba diagnóstica de segundo nivel (por ejemplo, el cariotipo) implica técnicas invasivas que comportan riesgo para la madre y riesgo de pérdidas fetales. Por otra parte, el número de embarazadas que se someten a procedimientos invasivos para encontrar un feto afectado será muy elevado. Los beneficios del programa no deben medirse en términos de número de casos de síndrome de Down –u otros–, evitados, sino del número de mujeres embarazadas que libre, voluntaria y equitativamente han podido acceder al programa y a la información proporcionada para la toma de decisiones reproductivas⁽³⁵⁾. Las decisiones médicas en torno a este tipo de cribado deben tener en cuenta las preferencias y valores del paciente, de ahí la importancia de la no directividad al comunicar la información.

Dado el contexto eugenésico histórico, las técnicas selectivas –como el diagnóstico prenatal y el preimplantacional– pueden ser vistas por las personas discapacitadas o por sus representantes como un elemento potencial de discriminación y menosprecio hacia sus discapacidades, y generar juicios de valor sobre qué clase de vida merece la pena ser vivida. Por tanto, la práctica de este tipo

de cribado deberá tener en cuenta los aspectos socialmente sensibles ³⁶.

Programas de cribado que precisen muestras biológicas que puedan tener interés en estudios posteriores

Recomendación 21: En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse a los participantes del procedimiento de obtención y de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales para investigación en biomedicina. Esto implica ser informado de si se va a guardar la muestra residual, en qué laboratorio, por cuánto tiempo y para qué fines, y la forma en que el donante podrá retirar o exigir la destrucción de sus muestras una vez realizado el cribado. Asimismo, deberá informarse de la manera en que se protegerá la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos del programa de cribado del cual proceden. La conveniencia o necesidad de anonimización o no de las muestras se someterá en cada caso a la valoración del comité de ética.

Los programas de cribado que precisan muestras biológicas pueden destruir las mismas una vez procesadas o almacenarlas en un banco de muestras biológicas para estudios posteriores. El programa de cribado debe informar del proceso de recogida de muestras y de su eventual almacenamiento.

El principal interés científico de las muestras radica, hoy en día, en su contenido en material genético. De hecho, éstas proceden frecuentemente de programas de cribado emprendidos con el objeto de prevenir o tratar enfermedades genéticas. Hay una percepción social de que la información genética corresponde al tipo de información personal más sensible. Esto unido al hecho de que

además concierne al entorno familiar, e incluso al comunitario o poblacional, puede llevar a un sentimiento de temor ante un posible mal uso de dicha información y de los materiales biológicos que la contienen. En consecuencia, se argumenta que dicha información genética debería merecer un tratamiento legal y medidas de protección excepcionales. A esta postura se la viene denominando «excepcionalismo genético». Sin embargo, la información genética forma parte del espectro completo de información sanitaria y no constituye como tal una categoría aparte. Todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen en todo momento el mismo grado de calidad y de confidencialidad. Tratar las enfermedades genéticas de manera distinta a otras enfermedades puede contribuir a estigmatizarlas y a crear aprensión en la población para acceder a las pruebas genéticas y cribado genéticos^{3,37}.

En cualquier caso es fundamental que el donante de materiales biológicos conozca el proceso de recogida y utilización de sus muestras, reciba información aclaratoria si la precisa, consienta su almacenamiento y utilización, tenga garantías de la protección de la confidencialidad de sus datos o de la información derivada de la investigación realizada con los mismos. Además, debe poder expresarse libre y voluntariamente sobre el ámbito en el que consiente que sean almacenados y utilizados. Los aspectos éticos concernientes a la creación de bancos de muestras biológicas han sido objeto de otro documento específico del Comité de Ética del IIER ⁽³⁸⁾. Por último, la Ley de investigación biomédica establece el marco normativo para la utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica y los biobancos (capítulos III y IV).

Calidad total y evaluación del programa de cribado

Recomendación 22: Todo programa de cribado debe prever la evaluación periódica

de los indicadores de calidad. Dichos indicadores deben ser previos, públicos y fácilmente accesibles.

Puesto que el objetivo de un programa de cribado es ser beneficiante es necesario que en su desarrollo se evalúen indicadores de actividad apropiados, supervisados por una comisión de seguimiento que podría ser el grupo de trabajo interdisciplinario mencionado en la recomendación 6. Los indicadores que se deben tomar en consideración incluyen:

1. Medida de la participación (eventualmente, resultados de investigaciones *ad hoc* sobre motivos de no participación).
2. Indicadores de calidad preanalítica: proporción de muestras correctas, proporción de repeticiones de toma de muestras, tiempo de entrega al laboratorio y proporción de anomalías en la ficha o en el proceso de recogida de datos.
3. Indicadores de calidad analítica: incluye la participación en programas externos de garantía de calidad.
4. Indicadores de calidad postanalítica: proporción de falsos positivos, tiempo de emisión del resultado, sistema y formato de comunicación del resultado.
5. Prevalencia de la enfermedad en los participantes.
6. Criterios para identificar a los falsos negativos.
7. Tiempo necesario para obtener resultados de las pruebas de segundo nivel.
8. Tiempo que transcurre entre el diagnóstico, el acceso a la terapia y las opciones preventivas.
9. Resultados de la terapia y de las opciones preventivas.
10. Verificación de la relación coste-beneficio.
11. Valoración de la satisfacción de los implicados en el programa.
12. Verificación del cumplimiento de los requisitos éticos y legales.

Sistema de información

Recomendación 23: Un programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación. El sistema de información deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el programa.

Todo programa de cribado debe mantener un fichero de datos que ha de someterse a 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 automatizadas que contengan datos de carácter personal, y demás legislación sectorial.

Conflicto de intereses

Recomendación 24: Los miembros de los Comités y grupos de trabajo mencionados en las recomendaciones deberán presentar una declaración completa por escrito sobre sus reales, posibles y potenciales conflictos de intereses.

La presencia de conflicto de intereses no compromete *per se* la independencia de los grupos de trabajo que se han previsto en las recomendaciones pero debe exigírseles transparencia. Esto presupone una consideración individual y responsable de las posibles fuentes de conflicto de intereses y su explicitación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wald NJ. Guidance on terminology. *J Med Screen*. 2006; 13: 53.
2. Potter BK, Avard D, Entwistle V, Kennedy C, Chakraborty P, Mc Guire M and Wilson BJ. Ethical, legal, and social issues in Health Technology Assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: A Workshop report. *Public Health Genomics*. 2009; 12: 4-10.

3. Hodge JG. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *Am J Med Genet.* 2004; 125C: 66-70.
4. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren H S. Expanded Newborn Screening for Biochemical disorders: The effect of a false positive result. *Pediatrics.* 2006; 117: 1915-1921.
5. Howell RR The high price of false positives. *Mol Genet Metab.* 2006; 87: 180-183.
6. Tarini BA, Christakis DA and Welch H G. State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry era: More Tests, More False-Positive Results. *Pediatrics.* 2006; 118: 448-456.
7. Laberge C. Public health rationale for Newborn Screening and civic values. En: *New Horizons in Neonatal Screening: Proceedings of the 9th International Society for Neonatal Screening.* Lille: Farriaux JP and Dhont JL; 1993, p. 25-44.
8. Grosse SD, Rogowski, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ and Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21 st century: Evidence, Economics, and ethics. *Public health genomics.* 2009, DOI: 10.1159/000226594: 1-10.
9. Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR on behalf of the United States preventive task force. Expanding Newborn Screening: Process, Policy, and Priorities. *Hastings Cent Rep.* 2008; 38: 32-39.
10. MA Baily, TH Murray .Ethics, Evidence, and Cost in Newborn Screening. *Hastings Cent Rep.* 2008; 38: 23-31.
11. Lin BK, Fleischman AR. Screening and caring for children with rare disorders. *Hastings Cent Rep.* 2008; 38:3.
12. Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, Lühmann D, Mäkela M, Velasco-Garrido M, and Autti-Rämö I. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bull World Health Organ.* 2008; 88:617-623.
13. The Changing Moral Focus of Newborn Screening: An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics. Washington DC: ;2008. Disponible en: <http://www.bioethics.gov>. Citado el 28-01-2010.
14. Botkin JR, Wrighth Clayton E, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, Wilfond B, Berg A and Friedman Ross L. Newborn Screening Technology: Proceed with caution. *Pediatrics.* 2006; 117: 1793-1799.
15. Ethical Issues .Work Package 6.3.1 Summary of guidelines for genetic counselling. Proyecto Eurogentest. Disponible en: <http://www.eurogentest.org>. Citado el 28 de enero de 2010.
16. Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicina, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg, 27.XI.2008.
17. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159 4 julio 2007
18. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics.* 2001, 107: 1451-1455.
19. Faden RR, Holtzman NA, Chwalow AJ. Parental rights, child welfare, and public health: The case of PKU screening. *Am J Public Health.* 1982; 72: 1936-1400.
20. Pollitt R J. Newborn blood spot screening: New opportunities, old problems. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32: 395-399.
21. Pollit R J. Compliance with science: consent or coercion in newborn screening. *Eur J Pediatr .* 2004; 163:757-758.
22. Annas GJ. Mandatory PKU Screening: The other side of the looking glass. *AJPH.* 1982,12: 1401-1403.
23. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Diericks K on behalf of the Public and Professional Policy Comité (PPPC) of the European Society for Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors. *Eur J Hum Genet.* 2009; 1-9.
24. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(6):720-1.
25. Comité Consultatif National d'Étique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis N° 97. Questions étiqúes posées par la délivrance de l'information génétique (exemples de la mucoviscidose et de la drepanocytose).
26. Hayeems RZ, Bytautas JP, Millar FA. A Systematic Review of the Effects of Disclosing Carrier Results generated Through Newborn Screening. *J Genet counsel.* 2008; 17:538-549.
27. Miller A f, Robert JS, Hayeems R. Questioning the Consensus: managing carrier Status Results gene-

- rated by Newborn Screening. *Am J of Public Health*. 2009; 99: 210-215.
28. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization; 1968 (accessible en: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf; Citado el 28 de enero de 2010).
 29. Cederbaum S. Newborn screening: The spigot is open and threatens to become a flood. *J Pediatr* 2007; 151:108 -110.
 30. Bombard Y, Miller FA, Avard D, Knoppers BM, Cornel MC, Borry P. Ethics watch. The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriate pursuit? *Nat Rev Genet*. 2009 Oct;10(10):666-7.
 31. O'Connor AM, Légaré M, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ*. 2003; 327:736- 740.
 32. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL, Bocchini JA, Bass P F, Kennnnnnnen EM, Bocchini A, Williams D, Kyler P, Lloyd-Puryear M. Recommendations for Effective Newborn screening communication: Results of Focus Groups with parents, providers and experts. *Pediatrics*. 2006; 117:S326 -S340.
 33. Arnold CL , Davis TC, Frempong JO, Humiston S G, Bocchini A, Kennen E, Lloyd-Puryear M. Assessment of newborn screening parent education materials. *Pediatrics*. 2006; 117: S320- S325.
 34. Detmar S, Hosli E, Dijkstra N, Nijsingh N, Rijn- ders M, Verweij M. Information and informes con- sent for neonatal screening: Opinions and preferen- ces of parents. *Birth*. 2007; 34: 238-244.
 35. Opinion of the group of advisers on the ethical implications of biotechnology to the European commission. N°6. 20 February 1996. Ethical aspects on prenatal diagnosis. Rapporteur. Prof. Stefano Rodota.
 36. Cleret de Langavant G, Ganache I, Bélanger S. Consultation sur les enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21, ou syndrome de Down, au Québec. Québec: Commissaire à la Santé et au bien-être; 2008.
 37. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. E McNally (president) and A Cambon-Thomsen (secretary). C Brazeal, JJ Cassiman, A Kent, K Lindpaintner, P Lobato de Faria, D Niese, H Rosv- cam Abbing, JH Solbakk, H Tack, E Tambuyzer, T R Weihrauch, E Wendel. Comisión Europea (Bru- selas 2004. Dirección General de Investigación. Dirección Ciencia y Sociedad. Unidat C3-Ética i Ciencia. Disponible en: http://ec.europa.eu/rese- arch/conferences/2004/genetic/pdf/recommenda- tions_es.pdf; última Citado el 29 de enero de 2010.
 38. Abascal Alonso, M, de Abajo Iglesias, FJ, Campos Castelló, J, Feito Grande, L, Herrera Carranza, J, Júdez Gutiérrez, J, Martín Arribas, MC, Martín Uranga, A, Pàmpol Ros, T, Sánchez Martínez MJ y Benedetto Terracini. Comité de Ética del Institu- to de Enfermedades Raras (IER). Instituto de Salud Carlos III. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investi- gación biomédica. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81:95-111.