

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 10 de noviembre de 2020

Aceptado: 17 de noviembre de 2020

Publicado: 26 de enero de 2021

MEDIO SIGLO DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES (AELS). PARTE I, ASPECTOS ÉTICOS

Teresa Pàmpols Ros (1,10,11), Antonio Pérez Aytés (2,10), José Miguel García Sagredo (3,10), Aránzazu Díaz de Bustamante (4,10), Concepción Martín Arribas (5,11), Fernando José García López (6,11), Pilar Nicolás Jiménez (7,11), Elena Dulín Iñiguez (8) y M^a Vicenta Labrador Cañadas (9)

(1) Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. Barcelona. España.

(2) Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria.Hospital La Fe. Valencia. España.

(3) Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

(4) Unidad de Genética. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. España.

(5) Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(6) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(7) Cátedra de Derecho y Genoma Humano, Universidad del País Vasco. País Vasco. España.

(8) Experta en cribado neonatal, asesora de la Ponencia de Cribado Neonatal de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(9) Unidad de Programas de Cribado, Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(10) Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH).

(11) Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

El cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas tratables se inició en España el 1968, y durante el medio siglo que ha transcurrido desde entonces hemos vivido importantes cambios, políticos, sociales y tecnológicos. Esta serie, dividida en tres partes, analiza la evolución de los aspectos éticos (parte I), legales (parte II) y sociales (parte III) a lo largo de este período.

La parte I, aspectos éticos, objeto de este artículo, contempla la aplicación de los principios de la ética biomédica y de la ética de salud pública a los programas de cribado neonatal y los relaciona con los elementos básicos que los caracterizan y que son determinantes para la deliberación ética: el cribado neonatal es un cribado genético; únicamente una pequeña parte de la población sometida al cribado sufre las enfermedades y recibirá los beneficios de la intervención; se aplica a una población asintomática y vulnerable que no puede ejercer su autonomía y requiere protección; la evaluación de los resultados plantea desafíos; es una intervención de salud pública y como la mayoría de intervenciones sanitarias puede producir efectos adversos.

La evolución cronológica sitúa una primera etapa, entre 1968 y 2000, que se inicia con la publicación de los principios de Wilson y Jungner, el primer documento que contiene principios éticos aplicables al cribado neonatal e introduce criterios de decisión y de buena práctica en las políticas de salud pública. Una segunda etapa, entre 2000 y 2010, marcada por la irrupción de la espectrometría de masas en tándem, que promovió una súbita expansión de los programas y el debate ético consiguiente, con la revisión de los principios de Wilson y Jungner y la aparición de documentos y declaraciones relevantes en EE. UU., Europa y también España, con las primeras publicaciones sobre recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal. Y una tercera etapa, entre 2010 y 2020, que contempla la incorporación de nuevos criterios a la implementación de los programas y los continuos desafíos tecnológicos con la secuenciación genómica del recién nacido en el horizonte.

Será muy importante para el futuro de los programas de cribado neonatal seguir desarrollando paralelamente a los desafíos tecnológicos los aspectos éticos, legales y sociales y que las autoridades sanitarias coloquen las enfermedades, no las tecnologías, en el centro, actuando en el mejor interés del niño, buscando un balance positivo de beneficios/riesgos, contemplando los principios de proporcionalidad, y el respeto por la autonomía y justicia, principios relevantes y ampliamente reconocidos para los cribados genéticos.

Palabras clave: Cribado neonatal, Prueba del talón, Cribado genético, Cribado neonatal de enfermedades raras, Cribado neonatal de enfermedades endocrino metabólicas, Aspectos éticos del cribado neonatal, Ética de salud pública, Principios de Wilson y Jungner, Aspectos éticos, legales y sociales (AELS).

Correspondencia:

Teresa Pàmpols

Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Hospital Clínico de Barcelona, sede Maternidad
C/Mejía Lequerica s/n, edificio Helios III, planta baja
08028 Barcelona, España
tpampols@clinic.cat

ABSTRACT

Half a century of newborn screening in Spain: Evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs). Part I, ethical issues

Newborn screening for treatable diseases began in Spain in 1968. During this half century important changes political, social and technological have occurred. Present work divided in three parts analyzes the evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs), respectively Part I, Part II and Part III.

Part I, ethical issues is aimed to the consideration of principles of biomedical and public health ethics applied to newborn screening programs in relationship with its technical characteristics which are very relevant for ethical deliberation: newborn screening is a genetic screening; only a small number of newborns suffers disease included in the program and therefore will receive benefits; screening applies to asymptomatic and vulnerable newborns that cannot exert his/her autonomy and therefore must be protected; evaluation of results is challenging; as any public health intervention may have adverse consequences.

Chronological evolution states a first period 1968-2000 beginning with the principles of Wilson - Jungner, the first paper containing ethical principles that can be applied to newborn screening, introducing decision criteria and good practices in public health policies. A second period 2000-2010 markedly influenced by the emergency of tandem mass spectrometry that promotes a sudden expansion of programs and the consequent ethical debate, Wilson-Jungner principles are reviewed and appear relevant ethical documents in USA, Europe and also in Spain with the first's papers on ethical recommendations for screening programs. A third period 2000-2019 examines the incorporation of new criteria in programs implementation and the continuous technological challenges with newborn genome sequencing already in the horizon.

It will be very important for the future of the newborn screening programs the development of ethical, legal and social issues in parallel with technological challenges. And that health authorities places diseases and not technologies as central subject, acting in children best interest, looking for a positive balance of benefits/risks and observing the relevant and well acknowledged principles for genetic screening of proportionality, respect for autonomy and justice.

Key words: Newborn screening, Blood spot screening, Genetic screening, Rare disease screening, Ethical issues in newborn screening, Public health ethics, Wilson-Jungner criteria, Ethical, legal and social issues (ELSIs).

Cita sugerida: Pàmpols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P, Dulín Iñiguez E, Labrador Cañadas MA. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101008.

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal (PCN) son actuaciones de salud pública que tienen como objetivo la identificación presintomática de trastornos congénitos tratables a fin de reducir su morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Tradicionalmente se han realizado para enfermedades endocrino metabólicas en muestra de sangre seca obtenida del talón del recién nacido, de ahí la denominación de “prueba del talón” o de “*blood spot screening*” en inglés, siendo a este tipo de cribado neonatal (CN) al que se refiere el presente artículo, sin embargo hoy en día se realiza también el cribado neonatal de la hipoacusia y está en estudio el de las cardiopatías congénitas si bien las reflexiones éticas que siguen les serían igualmente aplicables.

Los primeros cribados los iniciaron en España en 1968-1969 dos farmacéuticos bioquímicos, el Dr. Federico Mayor Zaragoza en la Universidad de Granada y Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares y Cromosómicas (CIAMYC) y el Dr. Juan Sabater Tobella en el Instituto Provincial de Bioquímica Clínica de la Diputación de Barcelona (IBC). Su principal objetivo era la detección de la fenilcetonuria, una enfermedad metabólica hereditaria causante de una profunda discapacidad intelectual, que era, sin embargo, evitable si se detectaba en el periodo neonatal y se trataba mediante la restricción dietética de la fenilalanina. El cribado neonatal en España ha cumplido por lo tanto el medio siglo y hoy es buen momento para reflexionar sobre cómo ha evolucionado en todos sus aspectos.

Durante estos 50 años ha habido importantes cambios políticos, sociales y tecnológicos. De forma progresiva, los avances en la tecnología analítica y en los tratamientos, la introducción en los programas de un número creciente de enfermedades con características

muy distintas, el hecho de ser un cribado de enfermedades genéticas con las connotaciones que ello conlleva y las tendencias de la medicina y de la sociedad en general, contribuyeron a su evolución no solo en sus aspectos técnicos y organizativos, sino también en lo que concierne a la creciente relevancia de sus aspectos éticos, legales y sociales (AELS), internacionalmente conocidos como ELSIs, del inglés *Ethical, Legal and Social Issues*. El estudio de los AELS en el ámbito biomédico recibió un importante impulso de partida en 1990 cuando el Proyecto Genoma Humano destinó fondos específicos a su estudio. El propósito de este artículo es reflexionar acerca de su evolución en relación con el cribado neonatal en un entorno global tan cambiante.

La revisión de la evolución de los AELS constará de tres partes I, II y III que se presentarán en tres artículos. En este se presenta la parte I en la que se tratarán los aspectos éticos. En la parte II, el marco legal, dado que para garantizar la protección de derechos y libertades fundamentales las materias tratadas por la bioética tienen su reflejo inmediato en el ámbito jurídico, y en la parte III, los aspectos sociales, incluyendo instituciones y autoridades sanitarias, sociedades científicas y profesionales, padres, público en general y representantes de pacientes.

EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS

La bioética emerge en el contexto de la práctica clínica y la investigación que generalmente da prioridad a la autonomía individual, junto con la beneficencia, la no maleficencia y la justicia, lo que se ha venido a llamar los cuatro principios de la bioética. Sin embargo, a diferencia de la práctica clínica y de la investigación en seres humanos, la salud pública, que solo recientemente ha atraído el interés de la bioética pese a ser una actividad intrínsecamente moral,

se centra en el bien común, en el respeto por las personas y en la equidad. El objetivo de la salud pública es mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones contempladas como colectividades, generalmente mediante intervenciones comunitarias, más que individuales. Vivimos en una sociedad moralmente pluralista, y es inevitable que los planteamientos morales entren en conflicto cuando se pretenden aplicar determinadas políticas públicas. La confrontación entre derechos individuales e intereses colectivos, el debate entre autonomía y obligatoriedad, la limitación de la confidencialidad y la privacidad frente a la necesidad de acceder o compartir información, las decisiones sobre la distribución de recursos sobre la bases de la equidad, la justicia, y también la eficiencia y la utilidad, están en la base de numerosos conflictos morales frecuentes en el ámbito de la salud pública, que parecen requerir un marco ético de deliberación diferente al aplicado en la práctica clínica para la toma de decisiones^(1,2).

En medicina, la relación médico paciente es el centro del escenario, en cambio, en el desarrollo e implementación de una intervención de salud pública hay una relación e interacción entre muchos profesionales y miembros de la comunidad, así como con agencias gubernamentales. La ética aplicada en salud pública debe ser capaz de razonar sobre aspectos sociales, políticos y contextos culturales, por lo cual puede nutrirse de otros marcos bioéticos relevantes como la ética de los cuidados, la casuística, la ética feminista, la ética de la virtud y la ética utilitarista⁽¹⁾.

Al mismo tiempo, los proveedores de intervenciones de salud pública a menudo son los gobiernos en lugar de los profesionales. En la ética de la salud pública es un elemento capital el mandato moral de asegurar y proteger la salud de la población, lo cual puede exigir actuaciones de las autoridades para garantizarla

y simultáneamente evitar potenciales abusos. Para establecer si una actuación de salud pública está justificada se han propuesto cuatro principios: primero, el principio de daño, el principio fundamental de la ética de salud pública en una sociedad democrática que trata de evitar un daño pero a costa de infligir otro y que justifica que un gobierno o la autoridad en salud pública pueda realizar acciones que restrinjan la libertad de los individuos o grupos en tanto que es necesario para prevenir daños a terceros; segundo, el principio de menor restricción o coerción, según el cual toda la fuerza de la autoridad estatal y el poder debe reservarse para circunstancias excepcionales y los métodos más coercitivos únicamente emplearse cuando los menos coercitivos han fallado (p. ej., educación, facilitación, discusión, etc.); tercero, el principio de reciprocidad, en el sentido de que el cumplimiento de las exigencias de salud pública pueden imponer cargas a los individuos que deben ser compensadas; y, cuarto, el principio de transparencia, que implica que todos los agentes legítimos deben tener la oportunidad de involucrarse en el proceso de la toma de decisiones, libres de interferencias políticas y coerción por el predominio de intereses específicos⁽³⁾.

Más recientemente, se han postulado otros principios más generales para la ética de la salud pública, que no sustituyen a los anteriores sino que se sitúan en un plano más general y teórico: los principios del bien común -bienes colectivos que no pueden subdividirse en beneficios privados individuales porque van más allá ya que se comparten colectivamente a un nivel fundamental-, de la equidad -la desigualdad social tiene efectos adversos sobre la salud, lo que exige que las personas que pueden padecer inequidad reciban recursos desproporcionados para equilibrar la balanza-, del respeto hacia las personas -la ética de la salud pública se preocupa por los derechos, la libertad y otros intereses tanto de los individuos

como del bienestar de la población en general, lo que significa que deben participar en las decisiones que les afectan, del mejor modo posible- y una buena gobernanza -que no es en sí un principio ético, pero supone que los mecanismos de gobernanza rindan cuentas, sean transparentes, cuenten con el involucramiento de la comunidad y estén abiertos al escrutinio público⁽⁴⁾.

Por lo tanto, en el caso de los programas de cribado neonatal habría que considerar principios que son específicos de la ética de salud pública: la maximización de la salud de la población (el utilitarismo), la eficiencia y la proporcionalidad⁽⁵⁾ y el anteriormente citado de transparencia⁽⁴⁾. Y el respeto hacia las personas que no pueden decidir por sí mismas, como sucede con los niños pequeños, supone que sea el Estado quien tenga la obligación de protegerlos y promover los intereses que tengan a largo plazo en el campo de la salud. Habitualmente, habrá más necesidades sanitarias que recursos para satisfacerlas, por lo cual existe un deber moral de usar los escasos recursos de salud de acuerdo con el principio de eficiencia, es decir conseguir los mayores resultados de salud para el mayor número de personas (la esencia de la llamada ética utilitarista), lo cual demanda tomar decisiones basadas en la evidencia y la adecuada relación de costes-beneficios, que son materias complejas. Cuando el cribado se ofrece en el contexto de los cuidados financiados con recursos colectivos, debe justificarse en términos de justicia distributiva, el principio aplicado al bien común que establece un repartimiento proporcional y un uso adecuado de recursos. El principio de proporcionalidad demanda sopesar y equilibrar el bienestar y la libertad individual respecto a los beneficios colectivos de la salud pública a fin de que la intervención se realice de forma proporcionada. El principio de proporcionalidad también se ha definido como el principio según el cual los riesgos de una actuación sanitaria no deberían

ser superiores a los beneficios de dicha actuación. En todos los cribados poblacionales son temas centrales el consentimiento explícito de quienes son invitados a participar (autonomía), el balance favorable para los que acceden al cribado (proporcionalidad) y su justificación en términos de justicia distributiva (justicia).

Elementos técnicos básicos que caracterizan el cribado neonatal y que son determinantes para la deliberación ética. Para reflexionar sobre la aplicación de estos principios éticos al cribado neonatal es relevante considerar en primer lugar unos elementos técnicos básicos que lo caracterizan y que son determinantes para la deliberación ética:

a) El CN es un cribado genético: El cribado neonatal de la fenilcetonuria representó una nueva e importante conexión entre genética y salud pública. La gran mayoría de enfermedades objeto de los programas actuales de cribado neonatal son enfermedades genéticas mendelianas y, debido a ello, los programas tienen internacionalmente las consideraciones éticas, legales y sociales de los cribados genéticos. El objetivo primario del cribado neonatal es identificar precozmente la enfermedad en el recién nacido asintomático a fin de implementar una terapia preventiva, pero, como cribado genético, siempre ha incluido un elemento atípico y secundario, esto es, la obtención de información relevante para decisiones reproductivas y por lo tanto de utilidad para la familia. El hecho de que se trate de un cribado genético implica la necesidad de proteger a los participantes frente a la estigmatización/discriminación debido a la información genética, el respeto al derecho a saber y al derecho a no saber y el derecho a acceder al asesoramiento genético.

b) Únicamente una pequeña parte de la población sometida al cribado sufre las enfermedades y recibirá los beneficios de la intervención: Según datos del Ministerio de Sanidad⁽⁶⁾, en el

año 2018 accedieron al programa de cribado neonatal 372.769 recién nacidos. En 366 de ellos se detectó una de las siete enfermedades incluidas obligatoriamente en el programa (hipotiroidismo congénito (HC), fibrosis quística (FQ), anemia falciforme (AF), fenilcetonuria (PKU), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media(MCAD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) y aciduria glutárica tipo I (GA-I) y su tratamiento precoz les habrá salvado la vida o evitado severas discapacidades, pero para los 372.403 recién nacidos restantes el programa no solo no les habrá representado ningún beneficio, sino que muchos de ellos habrán sufrido las molestias inherentes a necesarias repeticiones analíticas, resultados anómalos, falsos positivos o medicalización innecesaria. En este sentido, cabe señalar que se remitieron a los centros clínicos de diagnóstico y tratamiento 1.589 recién nacidos que resultaron positivos al finalizar las pruebas de cribado, pero solo en 366 de ellos se confirmó el diagnóstico. El informe citado⁽⁶⁾ se centra en las siete enfermedades incluidas en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) pero hay comunidades autónomas que incluyen en sus programas otras enfermedades adicionales, por lo que el número de recién nacidos a los que se ha detectado alguna enfermedad seria en realidad superior a 366, teniendo en cuenta datos epidemiológicos podría estimarse en unos 20 recién nacidos más.

Hay una base de valores cívicos: mutualidad, reciprocidad y solidaridad (valores que tienen que ver con justicia), que contribuyen a fundamentar el CN⁽⁷⁾. No se puede justificar en el mejor interés del niño en sentido individual, sino haciendo una interpretación colectiva desde una visión de promoción de la salud y de la salud pública, porque el beneficio para los niños afectados, las familias, y la sociedad en su conjunto es elevado, pero hay que evitar perjuicios para los recién nacidos no afectados.

c) Se aplica a una población asintomática y vulnerable que no puede ejercer su autonomía y requiere protección: Dado que el destinatario del cribado no puede ejercer su autonomía, serán los padres o tutores, ejerciendo sus derechos y obligaciones como tales, los que por representación decidan sobre la participación. Hay dos modelos de participación en los programas, “*opt-out*” o exclusión voluntaria, que significa que se aplica el programa a menos que los padres especifiquen su negativa y “*opt-in*” o inclusión voluntaria, en el que se pregunta específicamente a los padres verbalmente o por escrito si están de acuerdo en la participación. El respeto a la decisión de los padres del modelo “*opt-out*” podría entrar en conflicto con los principios de beneficencia/no maleficencia si los padres decidiesen que su hijo no participara en un programa para detectar enfermedades tratables, porque ello podría privar al niño de los beneficios del tratamiento. Por este motivo en algunos países se establece la obligatoriedad legal de acceso, así el cribado neonatal es obligatorio por ley en 47 de 50 estados en EE.UU.⁽⁸⁾ y en 17 de 35 países de Europa si bien la no aceptación de los padres no recibe penalización⁽⁹⁾. La obligatoriedad de acceso en EE.UU. se basa en la doctrina legal *Parens patriae* que da a los Estados el derecho de asumir ciertas responsabilidades de los padres si ello beneficia al niño y la sociedad. Sin embargo, en la mayoría de Estados, los padres pueden rehusar el cribado neonatal por razones religiosas o filosóficas⁽¹⁰⁾. En España, es obligatorio ofrecerlo en los programas de atención al recién nacido del SNS, pero el acceso es voluntario. Debe resaltarse que, en los países en que es voluntario, la cobertura de los programas está muy cerca del 100%. Los Estados/países que promueven la obligatoriedad se basan en la aserción de que la sociedad tiene la obligación de promover el bienestar del niño y también en un modelo llamado de “emergencia de salud pública” para identificar trastornos que requieren atención inmediata a fin de evitar la morbimortalidad. Pero a finales de los 60 con la introducción de la espectrometría

de masas en tándem y la consiguiente inclusión en los programas de enfermedades con historia natural todavía poco conocida y evidencias menos concluyentes de tratamientos preventivos con efectividad clínica se pasó a considerar un modelo de “servicio de salud pública” que implica identificar trastornos que no requieren terapia inmediata o para los cuales la terapia no está bien establecida⁽¹¹⁾. Lo cual llevó a reexaminar la obligatoriedad de acceso, cobrando mayor relevancia la necesidad de mejorar la información a los padres y la oportunidad de la obtención del consentimiento informado.

La voluntariedad de acceso a las pruebas genéticas y a los cribados genéticos está recogida en el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios, del Consejo de Europa, y en nuestra *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica* (véase Parte II Marco legal, de este artículo).

El camino para proteger simultáneamente los principios de autonomía y beneficencia/no maleficencia es la incorporación del programa 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 por escrito o verbal, si lo ha autorizado el comité de ética que debe revisar el programa.

d) La evaluación de los resultados plantea desafíos⁽¹²⁾:

– Resultados falsos negativos y falsos positivos. La sensibilidad y la especificidad de la prueba de cribado son esenciales porque se aplica tanto a sanos como a enfermos. Aunque los falsos negativos se han conseguido minimizar, los falsos positivos son inevitables ya que una de las condiciones para evitar los falsos negativos

es extremar la sensibilidad. Para las enfermedades con prevalencias muy bajas la epidemiología demuestra, además, que el valor positivo predictivo desciende porque en la fórmula de cálculo interviene dicha prevalencia. El valor predictivo positivo para muchas pruebas de cribado está generalmente entre 1% y 10%, lo cual significa que, por cada niño afectado identificado, de 10 a 100 niños no afectados presentarán un resultado falso positivo^(13,14). Minimizar los falsos positivos es un aspecto clave porque tienen costes adicionales y un importante impacto psicosocial (ansiedad, depresión, disfunción paternofamiliar). En los programas actuales, la baja prevalencia de un trastorno no es un criterio de exclusión, con ello se consigue no discriminar enfermedades raras que pueden tener prevalencias ultra bajas, asumiendo los costes analíticos adicionales y trabajando para disminuir los falsos positivos con segundos marcadores o un cribado en dos pasos, así como para amortiguar su impacto psicosocial. Como veremos en la Parte III aspectos sociales en su apartado Instituciones y autoridades sanitarias, en España los criterios de decisión para la inclusión en los programas de cualquier enfermedad son la efectividad clínica y el coste-efectividad de su cribado, criterios que son consecuentes con el principio de eficiencia de la ética de salud pública. Es cierto que en el caso de enfermedades con muy baja prevalencia el coste-efectividad puede verse comprometido y a veces se calcula agrupando enfermedades, pero nunca en detrimento de que para la enfermedad en cuestión se cumplan los requisitos de intervención eficaz, la prueba de cribado cumpla los requisitos analíticos pertinentes, los efectos adversos para la población no afectada sean mínimos y se disponga de los servicios adecuados para atender los afectados. Es igualmente cierto que definir el umbral de relevancia clínica es difícil. La mayoría de las enfermedades incluidas en los programas actuales tienen prevalencias muy bajas^(14,15) y se encuadran en la categoría de enfermedades raras, por lo que los programas de

cribado neonatal están incluidos entre los objetivos de la Estrategia de Enfermedades Raras del SNS⁽¹⁶⁾.

– Resultados ambiguos o de significado incierto. Por ejemplo, los resultados de niveles anómalos de metabolitos detectados mediante espectrometría de masas en tándem con significado clínico incierto generan ansiedad y el niño es percibido como no enfermo, pero no totalmente sano. Se les llama *waiting patients* o pacientes en espera^(17,18).

– Sobrediagnóstico. Se plantea cuando mediante el cribado se diagnostica a una persona de una enfermedad que podría no dar síntomas a lo largo de su vida o cuando conocer de una manera precoz el diagnóstico no modificará el curso de su enfermedad. Por ejemplo, un 25% o más de los recién nacidos diagnosticados de MCAD mediante el CN serán asintomáticos. La penetrancia para un individuo concreto de los genotipos asociados a enfermedad es a menudo incompleta, por lo cual el cribado para la mayoría de enfermedades genéticas identificará individuos que estarían bien siempre o durante muchos años si el trastorno o la enfermedad no hubiese sido detectada. Plantean asimismo conflictos éticos aquellas enfermedades para las que se detectan conjuntamente las formas infantiles graves junto con formas de presentación juvenil o adulta como por ejemplo la enfermedad de Pompe y la adrenoleucodistrofia ligada al X^(19,20), lo cual es éticamente controvertido. Hay un consenso internacional en no buscar enfermedades genéticas en menores asintomáticos para enfermedades de inicio tardío y diferirlo hasta que se pueda actuar medicamente o el menor sea suficientemente maduro para decidir por sí mismo si quiere acceder a la prueba genética^(21,22).

– Hallazgos incidentales. Se refiere a la identificación de hallazgos encontrados en una persona durante una investigación o en la práctica

clínica que están fuera de los objetivos del estudio, pero que tienen importancia para su salud o la toma de decisiones reproductivas. Hay un consenso importante tanto en investigación como en el contexto asistencial en que, si un resultado incidental es analíticamente válido y útil para la persona, en este caso el recién nacido, en tanto que pueda recibir una intervención clínica inmediata, el resultado debe revelarse, pero no deben revelarse los de significado incierto y beneficio neto improbable. También hay un importante consenso en que, en el cribado neonatal, si la información es relevante para la salud del niño o de la madre, debe darse a los padres la posibilidad de ser informados siempre y cuando ello sea compatible con la normativa aplicable en general y, en particular, con el derecho a la protección de datos y a la intimidad. El ejemplo más evidente de hallazgo incidental en el cribado neonatal es la detección de recién nacidos heterocigotos. El problema ético se plantea en tanto que este hallazgo no implica una intervención inmediata sobre el recién nacido dirigida a la mejora de su salud y no forma parte del objetivo del programa; sin embargo, el resultado puede generar ansiedad o estrés en los padres por la obtención de un resultado “anómalo”, por la dificultad en distinguir entre portador y afectado y porque puede poner de manifiesto una paternidad discordante. No obstante, ofrece la posibilidad de extender a la familia el consejo genético y es una información sanitaria relevante que han descubierto los proveedores de servicios sanitarios respecto a su hijo. El conflicto está en el balance entre beneficios y riesgos y entre el interés de los padres respecto al conocimiento de la información y los derechos del hijo (fundamentalmente el derecho a no saber, que se verá comprometido en el futuro). Para conjugar todos los derechos e intereses y atender el balance entre beneficios y daños, el camino es anticipar y comunicar, es decir informar a los padres, antes de acceder al cribado, de la posibilidad de descubrir

incidentalmente el estado heterocigoto de su hijo e invitarlos a decidir si quieren conocer o no el resultado, acompañar de consejo genético la comunicación del resultado y que el comité de ética supervise el proceso.

e) El cribado neonatal es una intervención de salud pública y como la mayoría de sus intervenciones puede producir efectos adversos. Intuitivamente pensamos que el cribado, en tanto que nos lleva a una detección precoz y tratamiento siempre será beneficioso; sin embargo, la célebre frase de Sir Muir Gray “*Todos los programas de cribado hacen daño. Algunos también hacen el bien y de ellos, algunos hacen más bien que daño a un coste razonable*”⁽²³⁾ ilustra muy bien que la idea puede pecar de ingenua. La publicación de Sir Muir Gray tiene como tema el cribado de cáncer en el Reino Unido, pero expone muy gráficamente la importancia de maximizar los beneficios y minimizar los daños en un programa de cribado. El equilibrio entre beneficios y daños o riesgos es un concepto clave en las definiciones actuales de cribado poblacional y son muy claros los requisitos éticos de que los beneficios deben superar a los riesgos⁽²⁴⁾.

EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LOS ASPECTOS ÉTICOS

1968-2000. El cribado neonatal en las políticas de salud pública y la publicación de los principios de Wilson y Jungner. El primer documento que podría considerarse que contiene principios éticos aplicables al cribado neonatal, aunque no esté específicamente formulado para un cribado pediátrico, es el estudio que la OMS encargó a Wilson y Jungner en 1968 y que se ha convertido en un clásico en salud pública⁽²⁵⁾. Se refiere a los cribados de población en general como método para combatir las enfermedades. Los autores reconocían que la idea de su detección precoz y tratamiento era intrínsecamente sencilla, pero el camino para hacerlo con éxito y sin

causar daño a los que no necesitan el tratamiento distaba mucho de serlo. En este documento de 163 páginas hay únicamente un párrafo en el que se cita que entre los años 1962-1963 ya habían accedido al cribado para la fenilcetonuria más de 400.000 recién nacidos.

Los diez principios de Wilson y Jungner introducen criterios de decisión y de buena práctica para los cribados poblacionales en general, ver [tabla 1](#) y si reflexionamos sobre ellos veremos que ofrecen pautas que serían coherentes con el respeto a los principios de la bioética en la práctica clínica y en la salud pública, especialmente con los de beneficencia, no maleficencia, maximización de la salud y eficiencia. El mensaje principal es “*cribar solo si puedes tratar efectivamente*” ya que, de acuerdo con el principio de *primum non nocere*, si no hay ventajas para el paciente, alertándole de una enfermedad o trastorno para la que no se ha demostrado que exista un tratamiento, se le puede causar daño. Los pediatras pronto se hicieron eco de estos principios⁽²⁶⁾ así como un buen número de organismos y sociedades profesionales^(27,28,29,30). El criterio indispensable para incluir una enfermedad debía ser el beneficio directo del recién nacido. Para justificar su inclusión, la historia natural debía ser bien comprendida, el diagnóstico debía ser claro y preciso y debía haber un tratamiento efectivo disponible.

En 1975 el *Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism* del *National Research Council* de EE.UU. elaboró un trabajo que es un clásico en el campo del cribado genético⁽³¹⁾, en el que participaron científicos relevantes en el campo de los aspectos médicos, legales, económicos, sociales, éticos y psicológicos y anticipó muchos de los aspectos de los cribados actuales. Este trabajo no pone sin embargo su énfasis en la existencia de un tratamiento, sino en la evidencia de “*beneficio público substancial*” y recomienda que el cribado se emplee para estudiar la historia natural de

Tabla 1
Los 10 Principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾.

Los principios 1,2 y 3 se refieren a la enfermedad, 6,7 y 8 al tratamiento, 4 y 5 a la prueba de cribado, 9 a los costes y el 10 a cómo se debe llevar a cabo el programa (hallazgo de casos se refiere a casos encontrados de niños que van a ser tratados, en contraposición a estudios para encontrar datos de incidencia, prevalencia e información sobre la historia natural ya que el cribado debe ser continuado y no una acción puntual en el tiempo). Estos principios serían coherentes con el respeto a los principios éticos de la salud pública, beneficencia, no maleficencia, maximización de la salud y eficiencia.

1. La enfermedad debe constituir un problema de salud importante.
2. La historia natural, incluyendo el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente comprendida.
3. Debe haber una etapa latente o asintomática precoz reconocible.
4. Debe haber un examen o prueba adecuada.
5. La prueba debe ser aceptable para la población.
6. Debe haber una política consensuada sobre cómo tratar a los pacientes.
7. Debe haber un tratamiento aceptado por los pacientes con la enfermedad reconocida.
8. Deben estar disponibles las facilidades para el diagnóstico y tratamiento.
9. El costo de encontrar un caso (incluyendo diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrado en relación a los posibles gastos en cuidados médicos en su conjunto.
10. El hallazgo de casos debe ser un proceso continuo en el tiempo y no un proyecto único.

trastornos genéticos para los cuales no hubiese tratamiento, planteándolo como investigación para conocer mejor la expresión de la enfermedad y poder desarrollar nuevos métodos terapéuticos. Así mismo, el documento resalta que deben realizarse esfuerzos para proteger de los daños psicológicos y sociales del cribado en general y particularmente del impacto que la ausencia de tratamiento puede ocasionar. Más adelante, el *National Institute of Child Health and Human Development*, con el fin de justificar aproximaciones al cribado significativamente más expansivas y con la mirada puesta en las nuevas tecnologías múltiples (como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y las técnicas de secuenciación masiva del ADN),

llegó a proponer substituir el principio de “*cribar solo si puedes tratar*” por el de “*cribar a menos que haya una razón convincente para no hacerlo*”⁽³²⁾.

2000-2010. Incorporación de nuevas tecnologías y revisión y ampliación de los principios de Wilson y Jungner. En la historia del cribado hay dos hechos constantes: por un lado, hay un consenso sobre los principios éticos que deben guiarlo y, por otro, la aparición recurrente de programas de cribado que los ignoran. Desde el inicio de los programas los AELS siempre han tenido un papel importante en su desarrollo^(7,9,22,25,28,33,35,36,37,38,39), siendo los principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾ el estándar ético unánimemente aceptado.

A finales de los 80 y principios de los 90 tuvieron lugar unos avances tecnológicos clave, el reconocimiento de que las muestras de sangre seca eran una fuente eficiente de ADN⁽⁴⁰⁾ y el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem o MS/MS^(41,42). Durante los casi 30 años transcurridos desde su inicio, los programas de cribado neonatal se habían ido expandiendo paulatinamente en todos los países industrializados para un número reducido de menos de 10 enfermedades. Pero la mayor y más súbita expansión en número se debió a la introducción a finales de los noventa de la MS/MS que permitía detectar unos 42 trastornos del metabolismo intermediario, principalmente los de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y algunas acidurias orgánicas y aminoacidopatías, incluyendo la fenilcetonuria.

Fue este salto tecnológico el que desencadenó la revisión de los principios de Wilson y Jungner, principalmente por la naturaleza de las enfermedades que incorporaba a los programas, algunas con una prevalencia muy baja, con una historia natural todavía poco conocida, evidencias menos significativas de efectividad clínica frente al cribado tradicional y balance de costes/beneficios desconocido. Dado que estos hechos dificultaban el cumplimiento de dichos principios, se propuso dar más peso a otros beneficios distintos del tratamiento: 1) para el niño, proporcionando actuación y soporte incluso cuando no hubiese tratamiento disponible, 2) para la familia, proporcionándole información útil para la toma de decisiones reproductivas y 3) para la sociedad, evitando la “odisea diagnóstica” que a menudo acompaña a las enfermedades raras, proporcionando conocimientos sobre la enfermedad y su incidencia y favoreciendo la investigación al proporcionar potenciales participantes y muestras residuales⁽⁴³⁾. Algunos defensores de la expansión de los programas argumentaban en contra de las políticas de cribado basadas en la evidencia porque dada la baja frecuencia

de las enfermedades era difícil de alcanzar y en ausencia de cribado no serían diagnosticadas, por lo que el cribado debía avanzar aún sin evidencias sólidas si había alguna esperanza de beneficios. Sin embargo, ya advirtieron en su día Wilson y Jungner⁽²⁵⁾ que, en ausencia de estudios bien planificados previos al cribado, tiende a aceptarse la idea de que la detección precoz siempre mejora el pronóstico, lo cual convierte en poco ético exigir los ensayos controlados y aleatorizados, con el resultado de que las ideas sobre el efecto del tratamiento entran en el reino del folclore y no en el del conocimiento científico. Las consideraciones anteriores favorecían un cribado neonatal más expansivo, desafiaban los principios éticos de la salud pública y daban peso a beneficios secundarios, como el asesoramiento reproductivo, que no puede justificarse como beneficio primario ya que subvierte la jerarquía de beneficios para una intervención de salud pública dirigida a los recién nacidos⁽⁴⁴⁾. Es asimismo éticamente cuestionable que un cribado que tiene por objetivo mejorar la salud de los niños afectados, y que en la mayoría de Estados de EE.UU. es obligatorio, se emplee para reclutar participantes en la investigación. Puede considerarse que el cribado para enfermedades o trastornos no tratables infringe el derecho a un futuro abierto del niño y que el conocimiento de la enfermedad puede afectar al vínculo que se establece entre los padres y el hijo, ya que impide que los padres disfruten del periodo libre de cuidados antes de que aparezcan los síntomas, lo cual se ha descrito en la literatura como la pérdida de la “edad de oro”^(45,46).

El cribado mediante MS/MS se extendió en EE.UU. por la presión de profesionales, asociaciones de pacientes, grupos de presión y actividad proactiva de laboratorios privados (ver Parte III aspectos sociales). Tuvo también un papel muy relevante el *American College of Medical Genetics (ACMG)*, que en 2005 recomendó la implantación en todos los Estados

de un panel primario de 29 enfermedades, 20 de las cuales se detectaban mediante MS/MS, y un panel secundario de 25, de las cuales 22 se detectaban mediante MS/MS. De estas 25 enfermedades del panel secundario, 20 formaban parte del diagnóstico diferencial de las incluidas en el panel primario recomendado⁽⁴⁷⁾. Según el ACMG, las 29 enfermedades del panel primario cumplían los criterios de poder ser detectada mediante una prueba de cribado específica y sensible, de conocerse su historia natural y de disponerse de un tratamiento eficaz (principios 4, 2 y 7 de Wilson y Jungner); las del panel secundario no las cumplían, pero consideraban que merecían su inclusión en el cribado. El documento del ACMG fue guiado por un imperativo tecnológico, es decir, la idea de que la mera existencia de una nueva y espectacular tecnología provee un mandato para su uso continuado y apoya que en vez de usar la tecnología MS/MS de la forma llamada *selective ion monitoring*, que permite seleccionar enfermedades diana específicas, se emplee como *full profiling testing*, o cribado abierto, es decir, usar el poder de la tecnología al máximo sin distinguir entre enfermedades diana apropiadas o inapropiadas (con historia natural poco comprendida y sin evidencias de la eficacia de un tratamiento precoz) y que todos los resultados sean comunicados a los padres. Esto último es éticamente discutible puesto que no se ha pedido permiso previo ya que los programas en EE.UU. son mayoritariamente obligatorios y por lo tanto no se respeta el derecho a no saber.

En Europa se procedió con mucha más cautela, especialmente en el Reino Unido, que en un primer momento consideró que las evidencias disponibles solo justificaban añadir la deficiencia de MCAD⁽⁴⁸⁾. Un poco más adelante, en 2010, su *National Institute for Health Research* recomendó un piloto para incluir la enfermedad del jarabe de arce, la homocistinuria, la aciduria glutárica tipo I, la acidemia isovalérica y la deficiencia de LCHAD⁽⁴⁹⁾. En Francia, la *Haute*

Autorité de Santé no recomendó extender el cribado a la deficiencia de MCAD hasta 2011, cuando anunció una segunda etapa de ampliación que requeriría una evaluación previa de la utilidad clínica y la legitimidad ética para cada una de las enfermedades⁽⁵⁰⁾. En España, Galicia fue la primera comunidad autónoma en aplicar al cribado neonatal esta tecnología en el año 2001^(51,52,53,54,55), le siguió el País Vasco en 2007, pero incluyendo únicamente la deficiencia de MCAD, y en 2008 la incorporaron las comunidades de Murcia, Extremadura, Andalucía y Castilla la Mancha⁽⁵⁶⁾. Un estudio del Ministerio de Sanidad de 2006, que se comentará más adelante en el apartado Instituciones y autoridades sanitarias, concluía que la deficiencia de MCAD y la fenilcetonuria eran las mejores candidatas para ser incluidas en un programa ampliado mediante dicha tecnología, al tener dudas respecto a la aciduria glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no haber pruebas que apoyasen la inclusión de los restantes errores congénitos del metabolismo⁽⁵⁷⁾.

En EE.UU., el documento del ACMG y sus recomendaciones⁽⁴⁷⁾ fue apoyado por el *HHS Secretay's Advisory Committee on Heritable Diseases and Genetic Diseases in Newborn and Children*, la *American Academy of Pediatrics* y la *Fundacion March of Dimes*, pero también recibió fuertes y fundamentadas críticas^(58,59), entre ellas las de Moyer⁽⁴⁵⁾ en nombre de la *United States Preventive Services Task Force*. Las críticas se dirigían a la metodología de trabajo empleada por el ACMG en tanto que no cumplía los estándares contemporáneos de toma de decisiones basadas en la evidencia.

A pesar de la polémica, los Estados estadounidenses se movieron con una velocidad sin precedentes en el cribado neonatal y en 2008 casi todos ellos habían adoptado el panel primario de 29 enfermedades y la mayoría había incluido también las del panel secundario. Fue entonces cuando el Comité de Bioética asesor

del presidente de los Estados Unidos decidió llevar a cabo un análisis profundo sobre qué principios éticos debían guiar el cribado neonatal no solo para el MS/MS, sino con vistas a la medicina de precisión y el advenimiento de un cribado mucho más expansivo empleando la secuenciación genómica⁽⁶⁰⁾. El objetivo era optimizar los beneficios del cribado neonatal y que los futuros beneficios de nuevas tecnologías para expandir conocimientos de las enfermedades se llevaran a cabo de forma éticamente razonable. Cabe destacar que el documento no suscribe ni rechaza la expansión recomendada por el ACMG, pero sí propone modificaciones en sus recomendaciones que se han resumido en la [tabla 2](#).

En 2008 se cumplieron los 40 años de la publicación de los principios de Wilson y Jungner, que fueron los rectores del cribado a gran escala para enfermedades genéticas en sus inicios, y con la aparición de la secuenciación del genoma el cribado se convirtió en el mayor vehículo para trasladar los avances genéticos y genómicos a la mejora de la salud de la población. Por estos motivos, el Boletín de la OMS publicó una revisión de los principios⁽⁶¹⁾, que formaba parte de un programa de investigación más amplio con una aproximación al cribado genético poblacional multidisciplinar y basada en la evidencia. Los autores revisaron 50 listas de criterios publicadas durante esos 40 años. La mayoría se superponen con los criterios de

Tabla 2 Resumen de las conclusiones del Comité de Bioética asesor del presidente de los Estados Unidos sobre los principios éticos que deben guiar el cribado neonatal⁽⁶⁰⁾.
El documento lleva a cabo un análisis profundo no solo con vistas al empleo de la tecnología MS/MS, sino también al advenimiento de un cribado mucho más expansivo empleando la secuenciación genómica. No suscribe ni rechaza la expansión mediante MS/MS recomendada por el <i>American College of Medical Genetics</i> ⁽⁴⁷⁾ pero propone las siguientes modificaciones a sus recomendaciones.
Reafirmar la validez y relevancia de los criterios de Wilson y Jungner.
Reservar el cribado obligatorio para aquellas enfermedades que los cumplan.
Para aquellas que no lo hagan, el cribado debe ser ofrecido a los padres como voluntario y bajo el paradigma de la investigación.
Cuando el diagnóstico diferencial implique la detección de enfermedades poco comprendidas, y por lo tanto no adecuadas para el cribado neonatal, no deben transmitirse necesariamente estos resultados a los padres.
Los Estados deberían alcanzar un consenso sobre un panel uniforme que merezca ser obligatorio, pero pueden ofrecer cribados opcionales para aprender sobre enfermedades piloto.
Es urgente una reevaluación profunda y continuada de los trastornos actualmente recomendados para su inclusión en el panel obligatorio para dilucidar si cumplen los criterios de Wilson y Jungner o son en cambio candidatos a estudios piloto.
Rechaza cualquier aplicación simple del imperativo tecnológico y el cribado en modo “ <i>full profile</i> ” o perfil abierto para las tecnologías múltiples.

Wilson y Jungner, que siguen siendo considerados el patrón de oro, pero también se han hecho adaptaciones y han emergido algunos nuevos, y muchos de ellos reflejan el creciente interés por los cribados genéticos. En la **tabla 3** se sintetizan los criterios emergentes propuestos durante estos 40 años, todos ellos coherentes con los principios de la bioética.

También en 2008 el Consejo de Europa publicó el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina respecto a las pruebas genéticas con propósitos de salud⁽⁶²⁾. El protocolo dedicó el capítulo VIII, artículo 19 específicamente a los programas de cribado genético con propósitos de salud. Destacaba que el programa solo puede ser implementado si

está aprobado por un organismo competente y que esta aprobación solo puede darse después de una evaluación independiente de su aceptabilidad ética y el cumplimiento de las condiciones siguientes: relevancia para la población implicada; validez y efectividad bien establecidas; disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas apropiadas para la enfermedad objeto del cribado y personas afectadas; garantía de su acceso equitativo e información adecuada a la población de la existencia, objetivos y forma de acceso al programa, así como la naturaleza voluntaria de la participación.

En 2006 se publicó en España el primer documento sobre recomendaciones éticas sobre los cribados de población de enfermedades

Tabla 3
Revisión de los criterios de Wilson y Jungner en el Boletín de la OMS⁽⁶¹⁾.
Síntesis de los criterios emergentes durante los 40 años desde su publicación.

El programa de cribado debe responder a una necesidad reconocida.
Los objetivos del cribado deben estar definidos desde el comienzo.
Debe haber una población diana definida.
Debe haber evidencia científica de la efectividad del programa.
El programa debe integrar educación, pruebas, servicios clínicos y gestión del programa.
Debe haber una garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los riesgos potenciales del cribado.
El programa debe garantizar la participación informada, la confidencialidad y el respeto por la autonomía.
El programa debe promover la equidad y acceso al cribado de toda la población diana.
La evaluación del programa debe estar planificada desde el comienzo.
Los beneficios del programa en su conjunto deben superar los daños.

raras⁽⁶³⁾, promovido por Manuel Posada, director del Instituto de Investigación de enfermedades raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III y elaborado por el Comité de Ética del IIER. El documento contiene 17 recomendaciones sobre 15 temas, varias de las cuales fueron incorporadas a la *Ley de Investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio*, que se comentará en la parte II, marco legal, de esta serie.

Esta publicación fue revisada y actualizada por el mismo comité en 2010⁽⁶⁴⁾, en una publicación en la que se ampliaron los aspectos sobre la voluntariedad de acceso al programa, el manejo de los hallazgos incidentales, el uso de las muestras remanentes en investigación y se incluyó un apartado específico sobre el cribado prenatal.

En la **tabla 4** se resumen las recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal y se relacionan con los principios básicos que las fundamentan. La aplicación de los cuatro principios éticos enunciados por Beauchamp y Childress, en torno a los cuales existe un amplio consenso para la práctica clínica y la investigación, a veces presenta conflictos en la salud pública. Por ejemplo, respecto a la fórmula de participación en el programa (obligatoriedad versus voluntariedad con consentimiento informado escrito o verbal) o la comunicación del estado heterocigoto de un recién nacido que se han comentado en el punto 1.

Las recomendaciones éticas de la **tabla 4** son coherentes con los principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾, los principios emergentes de su revisión por Anderman *et al*⁽⁶¹⁾, las recomendaciones del documento del Comité de Bioética asesor del presidente de los EE. UU.⁽⁶⁰⁾ y el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina respecto a las pruebas genéticas con propósitos de salud⁽⁶²⁾. Estas recomendaciones son también implícitamente coherentes con el cumplimiento de los principios éticos de la

salud pública de eficiencia y proporcionalidad. En cuanto al principio de transparencia, se alude al mismo cuando se recomienda que los indicadores de calidad sean públicos y fácilmente accesibles. No incluye recomendaciones sobre el organismo, grupo o comité independiente que ha de decidir las enfermedades que se incorporan al programa de cribado y los criterios para la toma de decisiones.

2010-2019. La incorporación de nuevos criterios a la implementación de los programas de cribado. En 2011 se cumplieron los 50 años del inicio del cribado neonatal en el mundo y en Europa la *Agency for Health and Consumers* de la Unión, siguiendo las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea para implementar una acción estratégica en el campo de las enfermedades raras, abrió una convocatoria para patrocinar un importante proyecto: *Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union*.

La revisión de las prácticas de cribado neonatal ofreció por primera vez una perspectiva completa de los programas en Europa^(9,66,67,68,69,70) y en ella se constató la influencia de los aspectos éticos, legales y sociales en la política de toma de decisiones de los Estados miembros, así como que los principios de Wilson y Jungner fueron tenidos en cuenta como criterios para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado. En general se valoraron especialmente los principios de autonomía, privacidad y justicia. En 14 de los 22 Estados se tenían en cuenta los argumentos éticos para la toma de decisiones, principalmente en lo que respecta a la participación en el programa, voluntaria u obligatoria, la información y comunicación con los padres, el almacenamiento y los usos posteriores de las muestras remanentes y los hallazgos incidentales. La decisión de llevar a cabo un programa podía enmarcarse en los criterios de Wilson y Jungner respecto a la enfermedad

Tabla 4
Recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal en relación con los principios que lo fundamentan^(25,26).

Principio de respeto a las personas	Voluntariedad de acceso.
	Consentimiento informado.
	Respeto por la privacidad y confidencialidad.
	Respeto del derecho a saber y el derecho a no saber.
Principios de beneficencia/ no maleficencia	Cribado relevante para la población diana.
	Seguridad de que haya evidencias de alta calidad acerca de los beneficios para los positivos que se encuentren que justifiquen moralmente el programa.
	Disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas.
	Acceso al consejo genético.
	Protección de los participantes frente a la estigmatización o discriminación debido a la información genética.
	Evitar daños psicológicos.
	Protección de los datos y las muestras.
	Tecnología científicamente robusta, válida y efectiva.
	Calidad de la prueba de cribado. Sensible y específica. Valor positivo predictivo y negativo predictivo elevados (pocos falsos positivos y ningún falso negativo).
	Acreditación del laboratorio.
Principios de equidad y de la ética de Salud Pública	Garantía de calidad total (protocolo completo del programa, con establecimiento previo de los indicadores de calidad apropiados y su seguimiento).
	Integración del programa de cribado en el contexto del sistema de salud (prueba de cribado, pruebas diagnósticas, educación, tratamiento/servicios médicos y seguimiento).
	Garantía de acceso universal y equitativo.
	Ofrecimiento del programa a toda la población de recién nacidos.
	Velar para que los programas sean lo más semejantes posible en todo el país respecto a las enfermedades para las cuales haya evidencias de beneficios significativos.
	Velar porque en todo el país los programas, incluyendo el seguimiento y tratamiento tengan los mismos niveles de calidad.
Principios de equidad y de la ética de Salud Pública	Esfuerzo especial para que el programa pueda llegar sin dificultad a los sectores con menor acceso al sistema sanitario.
	Desarrollo de políticas de cribado que tengan en cuenta la dimensión ética del coste-efectividad y la equidad en el uso de recursos colectivos considerados conjuntamente con otros cuidados de salud infantil éticamente importantes.

a incluir, la existencia o no de tratamiento y el coste, pero el interés del niño debía ser central en la valoración de los pros y los contras para el establecimiento de los programas.

50 años después de su publicación, los principios de Wilson y Jungner siguen revisándose, no tanto para cuestionar su valor como para buscar métodos objetivos complementarios para aplicarlos, introduciendo precisiones y criterios adicionales como, por ejemplo, el modelo del Reino Unido para la toma de decisiones, que incluye 20 criterios referentes a la enfermedad, la prueba, la intervención, el programa y su implementación⁽⁷¹⁾ o incluso proponiendo sistemas de puntuación de criterios adicionales a los de Wilson y Jungner como herramientas para facilitar la toma de decisiones⁽⁷²⁾.

La revisión sistemática más reciente de criterios de cribado poblacional, de 2018⁽⁷³⁾, empleó el método Delphi de consenso de expertos para identificar los principios que en la actualidad se están considerando en torno a los programas de cribado poblacional. Esta revisión resumió las diferentes perspectivas actuales sobre el cribado y ofreció la lista más completa de los principios a considerar y que se resumen, a su vez, en doce principios consolidados que los autores agruparon en tres dominios: la enfermedad, la prueba de cribado y el programa de cribado. Los tres principios incluidos en el dominio de la enfermedad o trastorno abordan los aspectos relativos a la epidemiología de la enfermedad, la carga e historia natural de la enfermedad y la definición de la población objeto de cribado. Dentro del dominio de la prueba de detección se contemplan sus características (seguridad, rendimiento, aceptabilidad y simplicidad), la interpretación de los resultados de la prueba y quién debe ser objeto de los diferentes tipos de intervención una vez conocido el resultado. Finalmente, en los seis principios del dominio del programa se incluyen sus características (por ejemplo, infraestructura, coordinación, ética, aceptabilidad, beneficios y

daños), así como la evaluación económica y la gestión de la implementación de los mismos. Los autores seguían reconociendo la remarcable solidez de los principios de Wilson y Jungner, si bien consideraron que reflejan una visión limitada del pensamiento contemporáneo sobre el cribado poblacional, porque ponen el énfasis en buscar evidencias sobre la enfermedad y prueba de cribado, cuando actualmente el enfoque se dirige más hacia la búsqueda de evidencias sobre los principios relacionados con el programa en sí mismo que están menos desarrolladas y cuya evaluación requiere, además de la participación de expertos, la de otros agentes implicados: proveedores de servicios de salud, economistas de la salud, éticistas, juristas, etc., incluyendo también miembros o representantes de la población en riesgo. Los autores concluyeron que la creciente demanda de evidencia de alta calidad entorno a los principios relacionados con la enfermedad o el trastorno o la prueba y el uso continuo de los principios de Wilson y Jungner, que no capturan completamente este enfoque más amplio del programa, podrían llevar a la falta de énfasis en los principios relacionados con la implementación de los programas de cribado y con ello a la toma de decisiones subóptimas.

En la revisión que publicaron Jansen *et al*⁽⁷⁴⁾, se analizaron los criterios considerados para la toma de decisiones para la puesta en marcha de los cribados neonatales en ocho países (Australia, Canadá-Quebec y Canadá-Ontario, Dinamarca, Alemania, Holanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y EE.UU.). No hay dos programas iguales, ni una solución única, pero sí numerosas coincidencias y comparando países emergen aspectos muy claros que cada país debe considerar para la toma de decisiones: quién se beneficiará más del programa (en seis países, primero el niño y segundo la familia, en tres, solo el niño); definición de criterios (en todos ellos se contemplan los de Wilson y Jungner con modificaciones y adiciones específicas para el cribado neonatal); cómo se sintetizan

las evidencias para evaluar la enfermedad (en siete, mediante un proceso de consenso, en dos utilizan una matriz para puntuar); nivel de evidencia requerida (en cuatro la definida por agencias de evaluación tecnológica, en dos mediante ensayos controlados y aleatorizados y en tres de ellos distintos grados de evidencia definidos) y recomendación final para la adopción de la medida (adecuada, estudio piloto, no adecuada). En definitiva, se trata de tener claro si el beneficiario es solo el niño o el niño y la familia, y cómo se garantiza la transparencia del proceso de toma de decisiones y el papel de los gobiernos (es decir cómo y quién toma las decisiones). Dado el potencial de las nuevas tecnologías genómicas en la expansión de los programas, es importante que las autoridades sanitarias entiendan y consideren el debate académico y coloquen las enfermedades, no las tecnologías, en el centro del debate.

En 2019 en España, el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III elaboró un informe sobre los requisitos éticos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas del SNS respecto a las preguntas formuladas por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, acerca de tres aspectos muy relevantes del cribado: el consentimiento informado, el almacenamiento de muestras residuales y su finalidad, y la detección de la condición de portador sano. Dicho informe está en el anexo III en la referencia⁽⁷⁵⁾.

Los programas de cribado neonatal de las distintas comunidades autónomas cumplen los principios éticos de Wilson y Jungner y en su mayoría las recomendaciones éticas de la **tabla 4**, pero se dan situaciones muy diversas en cuanto al consentimiento informado y

disentimiento, los protocolos para el manejo de los hallazgos incidentales, incluyendo la detección de heterocigotos, y el almacenamiento y usos de las muestras remanentes que algunas comunidades autónomas ya han empezado a depositar en un biobanco. A pesar de que la revisión del programa por un Comité de ética competente está recogida en la *Ley de investigación biomédica 14/2007 de 13 de julio*, que lleva en vigor 13 años, todavía hay comunidades autónomas que no han satisfecho este requisito.

2020. La secuenciación genómica del recién nacido en el horizonte. En 2010 se inició el programa NSIGHT (*Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health*) promovido por los *National Institutes of Health* (NIH) de los EE.UU. Dicho programa tenía como objetivo explorar las implicaciones, desafíos y oportunidades asociadas al posible uso de la información sobre la secuenciación genómica en el recién nacido, incluyendo los aspectos técnicos, clínicos y éticos. Se financiaron cuatro proyectos de investigación por un total de veinticinco millones de dólares que ya han obtenido resultados, y cuyas conclusiones se han hecho públicas recientemente.

El genoma del recién nacido y las posibilidades de obtenerlo no solo en el recién nacido enfermo con finalidades diagnósticas, sino en toda la población de recién nacidos, y su integración en el contexto de la medicina de precisión, podría ser la próxima revolución en el cribado neonatal, una revolución muchísimo más extensa y compleja de lo que representó en su día la introducción de la tecnología MS/MS. El *Ethical and Policy Advisory Board* del NSIGHT⁽⁷⁶⁾ recomienda que la secuenciación genómica o exómica no deberían ser empleadas como herramienta de cribado dada su limitada utilidad en población asintomática, ni como método de cribado en el programa neonatal financiado con fondos públicos, pero tanto

el programa NSIGHT como los proyectos financiados y las conclusiones del informe del *Ethical and Policy Advisory Board* merecen una reflexión en profundidad para situar en su contexto estas afirmaciones. La secuenciación del genoma puede limitarse a genes o enfermedades diana, como pueden ser los miles de enfermedades raras mendelianas para las que tenemos información. Una de las muchas decisiones difíciles de tomar seguiría siendo cuáles se incluirían en un cribado de población asintomática y cómo se aplicarían los principios del cribado que se han comentado en los apartados anteriores. Dado además el fuerte imperativo tecnológico presente en nuestra sociedad, los desafíos de la complejidad genética de las enfermedades, las dificultades técnicas y organizativas y la importancia de los aspectos éticos, legales y sociales, el tema de la secuenciación del genoma en el recién nacido será desarrollado próximamente en un artículo específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001; 91(11): 1776-1782.
2. Public Health Leadership Society. Principles of the ethical practices of public health. Version 2.2. 2002.
3. Upshur R. Principles for the justification of public health interventions. *Canadian J of Public Health*. 2002; 93(2): 101-103.
4. Pautas de la OMS sobre la ética en la vigilancia de la salud pública. Organización Mundial de la Salud, 2017. <http://www.who.int/ethics/publications/public-health-surveillance/en/>
<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34499>; consultado el 16 octubre 2020.
5. Schröder-Back P, Duncan P, Sherlaw W, Brall C, Grabanowska C. Teaching seven principles for public health ethics: Towards a curriculum for a short course on ethics in public health programs. *BMC Medical Ethics*. 2014; 15: 73-83.
6. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2018. Ministerio de Sanidad, 2020.
7. Laberge C. Public health rational for newborn screening and civic values. En *New horizons in neonatal screening: Proceedings of the 9th International Neonatal Screening Symposium & 2nd Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. Lille, France 1993 (Farriaux JP, Dhont JL, eds.). Págs. 25-4.
8. Therrell BL Jr. Ethical, legal and social issues in newborn screening in the United States. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34 suppl 3: 52-58.
9. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, Loeber GL, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Weinreich S, Vittozi L. Report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. 2012.
10. Anderson R, Rothwell E, Botkin JR. Newborn screening. Ethical, legal and social implications. *Annual Review of nursing research*. En *Ethical, legal and social issues in genomics*. Chapter 6. Springer Publishing Company. 2012.
11. Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ *et al*. From public health emergency to public health service: the implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics* 2006; 117: 923-929.
12. Burke W, Tarini B, Press NA, Evans JP. Genetic screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33:148-164.
13. National Newborn Screening & Genetics Resource Center. 2011. National newborn screening information system. Accesible en <http://www2.uthsa.edu/nnsis>
14. Pampols T. "Inherited metabolic rare disease." En *Rare Diseases Epidemiology: Vol 686 De La Paz*, Manuel

- Posada (Editor)/ Groft, Stephen C (Editor). Editorial Springer Verlag, 2010 ISBN 10: 9048194849/ISBN 13: 9789048194841.
15. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez I, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México*. 2009; 30(3): 156-162.
 16. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de Enfermedades Raras del Servicio Nacional de Salud. 2009.
 17. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154 (7): 714-718.
 18. Timmerman S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: living between sickness and health in the genomic era. *J Health and Soc Behavior*. 2010; 51(4): 408-423.
 19. Kwon JM, Steiner RD. I'm fine; I'm just waiting for my disease: The new and growing class of presymptomatic patients. *Neurology* 2011; 77 (6): 522-523.
 20. Bessey A, Childcott JB, Leavis J, Sutton A. Economic impact of screening for X-linked adrenoleucodystrophy within a newborn blood spot screening program. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 179-190.
 21. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 720-721.
 22. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, and the American College of Medical Genetics and genomics Social and legal issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013; 131: 620-622.
 23. Muir Gray JA, Patnick J, Blanks RG. Maximizing benefit and minimizing harm of screening. *BMJ* 2008; 336. 480-483.
 24. Grupo de trabajo de la ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. 2012.
 25. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public health papers* nº 34. World Health Organization. Geneva. 1968.
 26. Frankenburg WK. Selection of Diseases and Tests in Pediatric Screening. *Pediatrics*. 1974; 54: 612-616.
 27. Committee on Assessing Genetic Risks, Institute of Medicine. *Assessing genetic Risks: Implications for health and social policy*. En Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky A, eds. Washington DC. National Academic Press, 1994.
 28. American Society of Human genetics and American College of Medical Genetics. Points to consider: ethical. Legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-1241.
 29. Holtzman NA, Watson MS. Promoting safe and effective genetic testing in the United States: final report of the Task Force on Genetic Testing 1997 Bethesda, Maryland: National Institutes of Health.
 30. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force. *Serving the family from birth to the medical home. Newborn Screening a Blue Print for the Future* 2000.
 31. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism of the National Research Council. *Genetic screening programs, principles and research* 1975 National Academy of Sciences. Washington DC.
 32. Alexander D, Hanson W J. NICHD Research Initiative in Newborn Screening. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2006; 12: 301-304.
 33. Lappe M, Gustafson J, Robin R. Ethical and social issues in screening for genetic diseases. *New Engl J Med* 1972; 286: 1129-1132.

34. Committee for the study of inborn errors of metabolism. Genetic screening: Programs, principles and research. National Academy of Sciences, Washington DC 1975.
35. President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Screening and counseling for genetic conditions: the ethical, social and legal implications of genetic screening, counseling and educational programs. U.S. Government Printing Office. Washington DC 1983.
36. Population genetic screening programs: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society for Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(Suppl 2). S5-S7. doi 10.1038/sj/ejhg.5201112
37. World Health Organization. Review of ethical issues in medical genetics. Report of consultants for WHO Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Geneva 2003.
38. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. Comisión Europea. Bruselas 2004.
39. Hodge JG. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *Am J Med Genet* 2004; 125C:66-70.
40. McCabe ER, Huang SZ, Seltzer WK, Law ML. DNA micro extraction from dried blood spots on filter paper blotters: potential applications to newborn screening. *Hum Genet* 1987; 75(39): 213-216.
41. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993; 39: 66-71.
42. Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. *Clin Chem* . 1998; 44: 2401-2402.
43. Bailey DB, Skinner D, Warren SF. Newborn screening for developmental disabilities: reframing presumptive benefits. *Am J Pub Health* 2005; 95(11): 1889-1893.
44. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Avard D, Knoppers BM, Cornel MC, Borry P. The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriated pursuit? *Nat rev Genet* 2009 Oct, 10(10): 666-667.
45. Moyer VA, Calonge N, Teuchst SM, Botkin JR; United States Preventive Task Force. Expanding newborn screening: Process, policy and priorities. *Hasting Center Report* 2008; 38: 32-39.
46. Health Council of the Netherlands. New recommendations for the Dutch neonatal program. April 2015.
47. American College of Medical Genetics. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system (Washington, DC.: Health Resources and Services Administration) 2005.
48. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2004; (8): 1-121.
49. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. National Institute for Health research, PHG Foundation. Cambridge, United Kingdom, 2010
50. Haute Autorité de Santé, Recomandations pour l'extension du dépistage neonatal au déficit en MCAD 2011.
51. Dulin-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006; 48(1): 61-65.
52. Pampols T. Newborn screening for rare diseases in Spain. *Orpha News Europe*, 8 April 2009.
53. Pampols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gonzalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. Published by Wiley Periodicals Inc. 2016. Pgs 376-391. Doi: 10.1002/nrgg3.232

54. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *An Sist Navar* 2017; 40(1): 131-140.
55. Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(2): 128.e1-128.e14.
56. Arena J, Cortés E, Dulin E, Eguileor I, Espada M, Pampols T, Remon J, Rodríguez Arnao MD. Junta directiva de la Asociación Española de Cribado Neonatal, *et al*. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. *Boletín del Real Patronato de Prevención de Deficiencias*. 2008. N.º 69.
57. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N.º 2006/07.
58. Baily MA Murray TH. Ethics, evidence and cost in newborn screening. *Hasting Center Report*. 2008; 38: 23-31.
59. Botkin JR *et al*. Newborn Screening Technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006; (117): 1793-99.
60. President's Council on Bioethics. The Changing moral focus on newborn screening: An ethical analysis by the president's council on bioethics. Washington DC. 2008.
61. Anderman A, Blanquaert, Beauchamp S *et al*. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Org* 2008; 86: 317-319.
62. Consejo de Europa. Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios. Estrasburgo 27-XI-2008.
63. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl3): 27-32.
64. Pàmpols Ros T, Terracini B, de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM^a, Redondo Martín del Olmo T, Campos Castelló J, Herrera Carranza J, Júdez Gutiérrez J, Abascal Alonso M, Morales Piga A, Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2010;84: 121-136.
65. Miller FA, Robert JS, Robin Z. Questioning the consensus: Managing carrier status results generated by newborn screening. *Am J Pub Health* 2009; 99(2): 210-215.
66. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, Loeber GL, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Vittozi L, Weinreich S. Short executive summary of the report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. 2011.
67. Cornel M, Rigter T, Wenreich S, Burgard P, Hoffman CF, Lindner M, Loeber GL, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. Newborn screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011.
68. Loeber GL, Burgard P, Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Rupp K, Hoffman GF, Vottozzi L. Newborn screening programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening. *J InherMetab Dis*. 2012; 35 (4) 603-611.
69. Burgard P, Rupp K, Lindner M, HaegeG, Rigter T, Weinreich S, Colher G. Taruscio D, Vittozzi I, Cornel M, Hoffman GF. Newborn screening programs in Europe. Arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment. *J InherMetab Dis* 2012; 35(4): 613-625.
70. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffman GF, Lindner M, Loeber JG, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. A framework to start de debate on neonatal

screening policies in the EU: an expert opinion document. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22: 12-17.

71. Criteria for appraising, the viability, effectiveness and appropriateness of a screening program. Gov.UK. Updated 23 October 2015.

72. Petros M. Revisiting the Wilson & Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med* 2012; 14(1): 129-134.

73. Dobrow MJ, Hagens V, Chafé R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 2018, April 9; 190: E422-9.

74. Jansen ML, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions

for newborn blood spot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet* 2017; 25:10-16.

75. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo de programas de cribado neonatal de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2019.

76. Johnston J, Lantor JD, Goldenberg A, Chen f, Parens E, Koenig BA, members of the NSIGHT Ethics and Policy advisory Board. Sequencing newborns: A call for nuanced use of genomic technologies. En: *The ethics of sequencing Newborns: Recommendations and reflections*, special report. Hasting's Center reports 2018; 48, nº4.