



Junta de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO

Comité de Bioética de Andalucía

**Consulta al Comité de Bioética de Andalucía por parte del titular de la Secretaría
General de Salud Pública, Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la
Junta de Andalucía**

Sobre la “Propuesta de secuenciación genómica a todos los recién nacidos en Andalucía”

Junio 2023





INTRODUCCIÓN

Se ha recibido en el Comité de Bioética de Andalucía (CBA) una consulta desde la Secretaría General de Salud Pública, Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Junta de Andalucía sobre la “Propuesta de secuenciación genómica a todos los recién nacidos en Andalucía”, para que emitamos un informe que contemple los problemas éticos que ello podría plantear, no solo en cuanto al ámbito personal y familiar de los ciudadanos, sino incluso al propio sistema sanitario.

En dicha consulta se nos pide que nos pronunciemos sobre aspectos como:

- Factibilidad de una secuenciación del genoma a toda la población cuando existen, probablemente un importante número de anomalías, de significado incierto. ¿Qué y cómo se informaría de estos hallazgos a los padres? ¿Esta información también se transmitirá con posterioridad a las personas afectas de las anomalías, y en qué momento?, así como la posibilidad de no querer ser informado (derecho a no saber) o el propio consentimiento del afectado llegada su mayoría de edad.
- El posible condicionamiento para el desarrollo del afectado y de su familia tras la detección de variantes genéticas en el recién nacido, que predispongan a padecer una enfermedad grave en un futuro de la que no existe un tratamiento eficaz, o de significado incierto.
- Repercusión e impacto en el Sistema Sanitario Público del cribado en relación con la detección de anomalías que predispongan a padecer enfermedades carentes de tratamiento y de aquellas otras de las que se desconoce su significado o importancia.
- En el caso de la generación de una base de datos, todos los problemas derivados del almacenamiento y confidencialidad de sus datos genéticos.

El Proyecto Genoma Humano (PGH) ha tenido un impacto significativo en nuestra comprensión de la medicina genómica que nos introduce en la medicina de las 5 P, personalizada, predictiva, de precisión, participativa y poblacional, mediante tratamiento





como big data e inteligencia artificial de los datos genómicos, epigenéticos, de exposición medioambiental y otros datos de salud.

En 2003, el National Health Service (NHS) del Reino Unido lanzó la idea de que sería posible “secuenciar a los recién nacidos” y obtener un mapa completo de marcadores genéticos a introducir en la historia clínica. La misma propuesta fue realizada por Francis Collins, director del PGH.

Nuestro escenario se sitúa en un contexto de programa de cribado neonatal (PCN) genómico y para ello hemos de recordar lo que significa un programa de cribado neonatal o screening.

PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Los programas de cribado neonatal (PCN) permiten la identificación precoz en neonatos asintomáticos de diversas enfermedades, muchas de base genética. Su aplicación está indicada para aquellas enfermedades en las que es posible intervenir, prevenir, tratar o modificar positiva y significativamente el curso de la enfermedad.

Los PCN se han regido por unos criterios clásicos que fueron descritos por Wilson y Jungner en 1968, (Tabla 1) y que fueron revisados 40 años después por la OMS (Tabla 2).

Tabla 1. Criterios clásicos de screening neonatal. Criterios de Wilson y Jungner 1968

1. La condición buscada (enfermedad) debe constituir un problema de salud importante.
2. Debe haber un tratamiento aceptado por los pacientes con la enfermedad reconocida.
3. Deben estar disponibles los métodos para el diagnóstico y tratamiento.
4. Debe haber una etapa latente o sintomática precoz reconocible.
5. Debe haber una prueba o examen adecuado.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.
7. La historia natural, incluyendo el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente conocida.
8. Debe haber una política consensuada sobre el tratamiento de los pacientes.





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.

Tabla 2. Criterios revisados de los PCN. OMS 2008

1. El PCN debe responder a una enfermedad reconocida.
2. Los objetivos del screening se deben definir desde el principio.
3. Debe de haber una población diana definida.
4. Debe de haber evidencia científica de la eficacia del programa de screening.
5. El programa debe integrar la educación, el proceso analítico, los servicios clínicos y la gerencia
6. Debe existir garantía de la calidad del programa, con los mecanismos adecuados para reducir al mínimo los riesgos potenciales del screening.
7. El programa debe asegurar el consentimiento informado, la confidencialidad y el respeto a la autonomía.
8. El programa debe promover la equidad y el acceso a la prueba para toda la población diana
9. La evaluación del programa se debe plantear desde el principio.
10. Los beneficios totales del screening deben compensar las molestias y los daños.

En España, los PCN se incorporaron en la década de los años 70, con la detección del déficit de fenil alanina, hacia la década de los 90 se introdujeron las técnicas de tándem masa y en la actualidad se debate sobre la incorporación de la secuenciación masiva y la detección de variantes patogénicas en múltiples genes.

Los PCN son actuaciones de Salud Pública aplicadas a población asintomática de bajo riesgo, dirigidos a la identificación presintomática de trastornos congénitos tratables cuidadosamente seleccionados, donde se realiza intervención médica inmediata en los niños con screening positivos, para reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas.





Según los conocimientos actuales, el cribado neonatal genómico mediante las técnicas de secuenciación masiva (NGS), plantea desafíos prácticos, económicos, legales, sociales y éticos que precisan de una reflexión profunda, para determinar cuáles y cuándo serían las aplicaciones óptimas de las NGS en los recién nacidos y sus implicaciones, en concreto si nos referimos a un PCN.

TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

La secuenciación masiva es una técnica de análisis del ADN que permite determinar la secuencia completa de ADN de una muestra en un solo experimento. También se conoce como secuenciación NGS (Next Generation Sequencing) Es una técnica de alto rendimiento que utiliza un conjunto de métodos para secuenciar millones de fragmentos de ADN simultáneamente. Estos fragmentos de ADN se secuencian en pequeñas secciones y se ensamblan en una secuencia completa del genoma.

Las NGS precisan de una interpretación muy cuidadosa en relación a la validez analítica, la validez clínica, la utilidad clínica y los aspectos éticos, legales y sociales.

La **validez analítica** indica la precisión de la prueba para identificar variaciones específicas del genoma. En la NGS se genera una gran cantidad de información, por lo que se requiere del complejo análisis bioinformático para su interpretación. Además puede influir en la detección de variantes significativas la baja sensibilidad y especificidad, y aunque se alcanza una alta sensibilidad y especificidad analíticas del 99 % - 99,5 %, el 0,5 -1 % restante es importante, dados los miles o incluso millones de variaciones que se pueden encontrar en el genoma.

La **validez clínica** es el grado en que una variante concreta se asocia a una enfermedad. Hay un amplio consenso internacional en la clasificación de las variantes en cinco categorías, siguiendo las recomendaciones de la ACGM (American College of Medical Genetics):

1. Variantes patogénicas, con fuerte evidencia de estar asociadas a una enfermedad.





2. Variantes probablemente patogénicas, con evidencia menor de asociación a una enfermedad.
3. Variantes de significado desconocido (VUS), sin evidencias claras. Son variantes de ADN diferentes a las normales, pero sin conocer su trascendencia clínica.
4. Variantes probablemente benignas, con datos que indican poca probabilidad de causar enfermedad.
5. Variantes benignas, con evidencias que las consideran no responsables de una enfermedad.

La secuenciación dirigida y la interpretación de las variantes son muy complejas cuando la persona secuenciada es un recién nacido asintomático, como ocurre en los PCN.

Otros factores a tener en cuenta son: la posibilidad de existir errores en la secuenciación, anotaciones erróneas en las bases de datos, necesidad de un buen análisis bioinformático, enfermedades que teniendo una determinada variante pueden tener una expresividad variable, una penetrancia reducida o incompleta además de asociarse los factores epigenéticos y medioambientales, entre otros.

La **utilidad clínica** es el grado en que la secuencia interpretada informa para el manejo clínico del paciente. La utilidad clínica depende también de la prevalencia de la enfermedad entre la población sometida a la prueba; en el caso de los PCN es baja, por lo que su utilidad es muy limitada. Por otra parte, es frecuente que en la interpretación clínica se necesite secuenciar lo que se conoce como un “trío”, es decir el niño y sus dos progenitores. De manera que, a pesar de que la secuenciación masiva podría ser un buen método para buscar determinadas enfermedades tratables dirigidas, en un PCN la baja prevalencia y la necesidad de la secuenciación en “trío” dificultarían el programa.

Existen otra serie de limitaciones de la secuenciación genómica, entre las que se incluyen: no es capaz de detectar o leer algunas mutaciones (Ej. Enfermedad por expansión de un triplete (como el Síndrome X frágil); si se secuencia el exoma, no detecta mutaciones/variantes en zonas intrónicas o promotoras; no detección de fragmentos (delecciones o duplicaciones) de tamaño < 6Mb; no detecta mosaicismos germinales y no detecta poliploidia.





En 2013 el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) y el National Human Genome Research Institute (NHGRI) de EEUU patrocinaron el consorcio Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT), subvencionando cuatro proyectos de investigación sobre el uso de la secuenciación genómica en el recién nacido, donde se alcanzaron conclusiones para su aplicabilidad en el contexto de Salud pública en relación al cribado neonatal (Tabla 3), que son compartidas por diferentes organismos internacionales (Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team, European Society of Human Genetics y P3G International Pediatric Platform; Human Genome Organization), así como nacionales (Asociación Española de Genética Humana -AEGH-).

Tabla 3. Conclusiones alcanzadas con los cuatro proyectos financiados por el consorcio NSIGHT. Contexto Salud Pública. Cribado Neonatal.
A nivel poblacional es improbable que la secuenciación genómica pueda reemplazar al cribado neonatal actual debido a la heterogeneidad etiológica y los desafíos de la interpretación de variantes.
Para algunas enfermedades metabólicas hereditarias la secuenciación exómica funciona tan bien como la detección mediante espectrometría, pero para otras no, se ha de considerar gen por gen.
Por el momento la secuenciación exómica es inadecuada como único método de cribado para enfermedades metabólicas hereditarias.
Aunque se asume que las enfermedades mendelianas serán mejor identificadas con la secuenciación genómica, está por demostrar. Las enfermedades monogénicas están a menudo influenciadas por factores adicionales aún no identificados, genéticos y ambientales, mientras que la espectrometría de tándem masa mide metabolitos que son muy cercanos al fenotipo.
La secuenciación genómica puede funcionar sin embargo como una segunda prueba para aumentar la especificidad del tándem masa (MS/MS) ayudando a distinguir los falsos positivos de los verdaderamente enfermos y ayudar al diagnóstico diferencial de perfiles bioquímicos inespecíficos. Podría mejorar el conocimiento de la relación fenotipo/genotipo y revelar posibles contribuciones genéticas a los falsos positivos.





La falta de datos respecto al rendimiento analítico y clínico como prueba predictiva constituye un desafío significativo para el uso de la secuenciación en el cribado neonatal. Se sabe muy poco acerca del valor predictivo positivo o negativo en población asintomática cuya probabilidad de enfermedad es a priori muy pequeña.

Los algoritmos de selección de variantes incrementan la sensibilidad pero disminuyen la especificidad lo que lleva a aumento de falsos positivos y posibles daños debido a intervenciones médicas innecesarias. Sería necesaria una estrategia que excluyese las variantes de significado incierto (VUS) que por definición tienen poco valor predictivo. En una población con riesgo bajo, como es la de la población sana de recién nacidos, la revelación de hallazgos genómicos con certeza baja dispararía los falsos positivos.

Históricamente los programas de cribado neonatal de trastornos prevenibles tienen baja tolerancia para los falsos negativos. Con la secuenciación genómica sería necesario desplazar el paradigma del cribado neonatal de encontrar todos los individuos afectados por la detección de una proporción óptima de casos para un número más elevado de enfermedades potencialmente tratables.

En el contexto de salud pública hay que seleccionar bien que enfermedades cribar considerando factores como la edad de inicio, severidad, penetrancia, posibilidades de tratamiento y pruebas de confirmación. Algunas enfermedades genéticas podrían satisfacer los criterios de Wilson & Jungner, pero muchas no.

La secuenciación genómica o exómica podría ser usada como prueba de cribado para enfermedades raras para las que no se ha encontrado marcador bioquímico y dado que puede identificar virtualmente cualquier enfermedad de causa genética, alguna forma de secuenciación genómica es inevitable; a corto plazo la secuenciación de genes ya asociados a las enfermedades cribadas actualmente podría mejorar su sensibilidad y especificidad.

Expandir los paneles actuales para incluir otras enfermedades accionables detectables únicamente mediante secuenciación, podría potenciar los beneficios de salud pública de los programas actuales siempre y cuando se superen las dificultades interpretativas para equilibrar la proporción de casos detectados versus los falsos positivos.

Los desafíos en relación a los costos, implementación y consideraciones éticas para llevar a cabo la secuenciación a gran escala en niños sanos limitan su aplicación a toda la población.





Si se introduce la secuenciación genómica en el programa de cribado neonatal tendrá un gran impacto en la organización de los centros de cribado. Se debería garantizar: la calidad, precisión y reproducibilidad de los resultados, la toma de decisiones integral sobre los equipos secuenciadores, los recursos humanos necesarios con competencias en genética molecular y el manejo de las variantes, la necesidad de revisión periódica de las variantes informadas en bases de datos actualizadas y establecer un flujo de trabajo para identificar cambios en las categorías de variantes y comunicarlo; garantizar las buenas prácticas de laboratorio (precisión y reproductibilidad, estandarización del análisis bioinformático y métodos estadísticos, materiales de referencia certificados); interpretación y formato del retorno de resultados, tiempo de entrega; herramientas computacionales, almacenamiento y manejo de la base de datos (tipo de servidor, nube, duración del almacenamiento, acceso y seguridad).

ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

Los PCN actuales se incluyen en la estrategia de salud pública dirigida a la población pediátrica y se realizan en “el mejor interés del menor”. Los PCN ya contemplan, por tanto, las consideraciones éticas y legales de cribado genético.

Se realizan en una población sin autonomía y vulnerable, por lo que se imponen no sólo los principios de la bioética, sino también los de salud pública. Ello implica tener en cuenta no sólo el mejor interés del menor, siguiendo un modelo de medicina basada en la evidencia, sino cumplir además los criterios de proporcionalidad, de transparencia y de equidad.

El hecho de que una enfermedad sea genética tiene implicaciones médicas, psicológicas, familiares y reproductivas; debido a ello, un cribado genético, además de prevenir y tratar la enfermedad, incluye aspectos como proporcionar información de utilidad para la familia, de ahí su necesaria vinculación con el consejo genético.

La implementación universal del PCN genómico plantea importantes aspectos éticos a considerar, incluyendo los aspectos del consentimiento y el bienestar del menor, el respeto por la privacidad, el derecho a no saber y la autonomía para dar su consentimiento cuando se





alcance la edad legal. Estas consideraciones sugieren que es prematuro almacenar la secuencia para futuros reanálisis.

El respeto hacia las personas que no pueden decidir por sí mismas, como sucede con los recién nacidos, supone que sean las autoridades sanitarias quienes tengan la obligación de protegerlos y promover sus intereses a largo plazo en el campo de la salud.

La relación de los aspectos éticos del cribado neonatal en relación con los principios que lo fundamentan está basada, a su vez, en los criterios establecidos por Wilson y Junger en relación al PCN ya comentados, entre los que se destacan los más importantes:

- Respeto a la persona: voluntariedad, consentimiento informado, respeto por la privacidad y confidencialidad, derecho a saber y a no saber.
- Principios de beneficencia/ no maleficencia: Cribado relevante para la población diana; disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas; acceso al consejo genético; protección de los participantes frente a la estigmatización o discriminación genética; evitar daños psicológicos; protección de los datos y las muestras; tecnología científicamente robusta, válida y efectiva; acreditación del laboratorio; calidad de la prueba de cribado; integración del programa de cribado en el contexto del sistema de salud.
- Principios de ética de Salud Pública: acceso universal y equitativo del programa; velar por su aplicación de calidad; desarrollo de políticas de cribado que tengan en cuenta el coste-efectividad y la equidad en el uso de recursos destinados a la salud infantil. El cribado neonatal genómico se rige por estos principios éticos pero, además, el uso de las NGS magnifica algunos de ellos por la gran información que generan, dando lugar a un número elevado de resultados incidentales, así como por la posibilidad de detectar muchas enfermedades genéticas para las que aún no se ha desarrollado un tratamiento o que son de aparición tardía. Se ha señalado al respecto la necesidad de un consentimiento informado robusto acompañado de un adecuado asesoramiento genético pre y post cribado y las garantías de protección de la privacidad mediante medidas que protejan adecuadamente la confidencialidad, seguridad, estabilidad y accesibilidad a los datos genómicos.





La implementación de las tecnologías genómicas podría utilizarse para mejorar la calidad del cribado neonatal, pero, adoptada de forma prematura, podría generar riesgos para los recién nacidos y comprometer el futuro de los programas actuales.

A) Aspectos Legales

Las implicaciones jurídicas planteadas por la NGS ya están específicamente reguladas en las pruebas genéticas incluyendo su realización y los cribados genéticos, el manejo de los hallazgos incidentales o información no esperada y el tratamiento y protección de datos genéticos/genómicos.

A.1) Cribado genético:

La Ley 14/2007 de Investigación biomédica de 3 de julio (LIB) en su art. 3g lo define como: *“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”*.

Entre otras disposiciones relevantes (vid., art. 54 LIB), establece la integración del programa en el Sistema de Salud; la naturaleza voluntaria de la participación y el requerimiento de consentimiento explícito y por escrito (art. 48.3 LIB); el deber de garantizar la calidad de la prueba de cribado, de las pruebas diagnósticas, del tratamiento y del seguimiento, estableciendo indicadores para el seguimiento del programa completo; contempla el derecho a conocer la información y el derecho a no saber; la obligación de revelar resultados con relevancia significativa para la salud; aplica las mismas reglas establecidas para las pruebas genéticas a las pruebas de cribado, incluyendo la disponibilidad de consejo genético, y establece que el programa debe ser evaluado por un Comité de Ética.

A.2) Pruebas genéticas en menores:

La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, dispone que “en el caso de menores, el estudio genético presintomático de enfermedades que aparecen en la edad adulta se deberá diferir hasta que la persona tenga la madurez y





competencia necesaria para comprender la naturaleza e implicaciones de su decisión, salvo que existan medidas preventivas eficaces aplicables en la infancia. En enfermedades que aparecen en la infancia y que pueden ser prevenidas o tratadas adecuadamente se deberá realizar lo más cercano posible a la fecha en la que se deben iniciar dichas medidas preventivas y/o terapéuticas.”

En el caso de los menores, el estudio genético de portadores no se realizará hasta que el menor alcance la madurez y competencia necesarias para comprender la naturaleza de su decisión y sus implicaciones y sea, a su vez, capaz de dar su consentimiento.

Por otra parte, la técnica se debería limitar a la adecuada para detectar la condición objeto del cribado para no ser contraria al principio de minimización de los datos y no dañar con problemas relacionados con la información no esperada.

La secuenciación genómica dirigida a detectar enfermedades tratables bien conocidas, que requieren una intervención médica inmediata para evitar daños irreversibles y para las cuales se dispone de un tratamiento efectivo, es adecuada siempre que cumplan los requisitos técnicos y éticos que se exigen para incluirla en un PCN, evitando la secuenciación genómica dirigida a detectar enfermedades de aparición en la edad adulta y a enfermedades para las que no se dispone de tratamientos o medidas preventivas.

A.3) Protección de datos genéticos/genómicos:

La obtención, conservación, almacenamiento, utilización y cesión de datos genéticos está regulada en nuestro ordenamiento jurídico de manera específica y detallada en la LIB y en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de biobancos.

Respecto a la protección de datos LIB (art. 45): “*se garantizará el derecho a la intimidad, y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal*”; “*los datos genéticos no podrán ser utilizados con fines comerciales*” y “*los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos a esta Ley*”.





En lo no previsto en estas disposiciones se aplica la legislación sobre protección de datos (Reglamento UE 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos -RGPD- y la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales) y sobre derechos de los pacientes y documentación clínica (Ley 41/2002). Así, el artículo 4.13 el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD), define a los datos genéticos como: *“Datos personales relativos a las características genéticas heredadas o adquiridas de una persona física que proporcionen una información única sobre la fisiología o la salud de esa persona, obtenidos en particular del análisis de una muestra biológica de tal persona”*.

La información que proporcionan las pruebas genéticas/genómicas es privada y compleja, puede ser diagnóstica, predictiva, identificativa, concierne al entorno familiar y, a veces, comunitario, y podría ser usada con fines de discriminación o estigmatización. Todos estos argumentos están en la raíz del llamado excepcionalismo genético que ha llevado a enfatizar diferencias entre la información genética y otros tipos de información sanitaria y la promoción de regulaciones legales protectoras específicas. Sin embargo, dichos argumentos podrían también aplicarse a información sanitaria igualmente privada y sensible.

Por estas y otras razones se ha argumentado que no debe haber un régimen legal distinto para regular el uso de los datos genéticos por separado del resto de información sanitaria; las complejas cuestiones que suscita la genética no son exclusivas de la genética.

En este sentido, el Reglamento Europeo no incluye a los datos genéticos como una categoría separada, sino que los considera como parte de los datos de salud. Efectivamente, en el Considerando 35 RGPD se indica que los datos de salud alcanzan la información obtenida de pruebas o exámenes de una parte del cuerpo o de una sustancia corporal, *“incluida la procedente de datos genéticos y muestras biológicas”*.

A.4) El derecho de acceso a la secuencia en bruto (sin interpretar) del genoma o exoma:

Se ha sugerido que los individuos secuenciados tienen el derecho a acceder a su propia secuencia en bruto, en tanto que es algo que les pertenece. Así, el art. 4.5 LIB determina





que toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. Los padres tienen un derecho general de acceso a la información sobre sus hijos, actuando en nombre de su hijo y en su mejor interés. La capacidad del derecho de acceso de los padres se transfiere al menor cuando alcanza la madurez para decidir.

El artículo 50 LIB establece una serie de criterios básicos relativos al acceso a datos genéticos por personal sanitario:

- Los profesionales sanitarios del centro o establecimiento donde se conserve la historia clínica del paciente tendrán acceso a los datos que consten en la misma en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente.
- Los datos genéticos de carácter personal sólo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente anonimizados.
- En casos excepcionales y de interés sanitario general, la autoridad competente, previo informe favorable de la autoridad en materia de protección de datos, podrá autorizar la utilización de datos genéticos codificados, siempre asegurando que no puedan relacionarse o asociarse con el sujeto fuente por parte de tercero.

Además, los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación (art. 52 LIB).

Es un tema que debería plantearse en profundidad en el entorno del cribado neonatal, teniendo en cuenta si la petición de acceso a la secuencia en bruto respondería realmente al mejor interés del niño y las demás consideraciones éticas, sociales y regulaciones legales pertinentes.

B) Aspectos Sociales

B.1) El imperativo tecnológico no puede imponerse al ético.





El uso indiscriminado de la NGS en el cribado neonatal genómico puede dar lugar a que un número nada despreciable de RN asintomáticos reciba un resultado que lleve a una gran incertidumbre diagnóstica, a intervenciones médicas innecesarias y a romper la dinámica familiar y minar la confianza social en los programas de salud.

Si la secuenciación genómica se modula con la búsqueda de la evidencia científica, podría transformarse en mejoras para la salud y el bienestar de los recién nacidos.

B.2) Actores comerciales:

Las empresas DTC-GT (Direct to Consumer Genetic Testing), ofrecen directamente a los padres y a los pediatras un “cribado neonatal suplementario” a los programas gubernamentales de salud pública. Los resultados de estos paneles tan amplios pueden ocasionar sobrediagnóstico, “pacientes en espera” y ansiedad social, por lo que estos cribados no satisfacen los principios de “no hacer daño” y de actuar “en el mejor interés del menor” así que no cumplen los estándares éticos y profesionales; las pruebas genéticas han de ser prescritas por un profesional bajo criterios de pertinencia, con consentimiento informado revisado y aprobado por un comité de ética competente y con asesoramiento genético de calidad.

Los profesionales sanitarios deben desaconsejar a los padres acceder a las compañías DTC para el diagnóstico y cribado neonatal genómicos, ya que el uso de estas pruebas en menores fuera del entorno clínico, está en conflicto con las guías clínicas y de buena práctica profesional.

B.3) Perspectiva de los padres, grupos de apoyo de pacientes y aspectos psicosociales:

Se ha de evitar el riesgo de revelar información genómica predictiva, sin beneficio a corto plazo, debido a su posible impacto en la dinámica familiar que puede verse afectada en la percepción de la vulnerabilidad del niño, en el establecimiento del vínculo y por un sentimiento de culpa por haber transmitido un trastorno genético.

El asesoramiento genético pre prueba es tan necesario como el post prueba. Aunque la secuenciación genómica completa está desaconsejada en el estado actual de





conocimientos, un cribado neonatal genómico dirigido a paneles de enfermedades tratables requeriría igualmente información pre cribado y consentimiento informado.

En España, se recomienda informar del estado heterocigoto, siempre y cuando se respete el derecho a no saber, lo cual requiere consentimiento escrito previo, y que la información se acompañe de asesoramiento genético. Por lo tanto, hay que garantizar una formación reglada para los profesionales sanitarios e incluir la genética de manera estructurada en nuestro sistema nacional de salud.

Las recomendaciones elaboradas por el Ethical and Political Advisory Board coinciden con las del Hastings Centre Ethics Research Institute en relación a su aplicación en la clínica, los programas de cribado y las directrices en relación al acceso directo por los consumidores o DTC se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de las recomendaciones del Ethics and Policy Advisory Board del Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT)	
Secuenciación completa del genoma	No debe ser implementada como cribado neonatal universal. Puede tener como consecuencia la revelación de datos genéticos de significado incierto o desconocido y que no sean clínicamente accionables, generando estrés innecesario y consumiendo recursos para su seguimiento. El elevado coste afectaría a los programas nacionales y socavaría su efectividad
Secuenciación genómica dirigida integrada en los PCN	La integración de la secuenciación genómica dirigida en los PCN sería apropiada si fuese el mejor método para identificar determinadas enfermedades que cumpliesen los criterios actualmente establecidos, si hay financiación disponible para ello y se dispone de tratamientos efectivos. La secuenciación dirigida también es apropiada para confirmar





	un diagnóstico y proporcionar información tras un resultado inicial positivo
Secuenciación genómica completa o dirigida para ayudar en el diagnóstico de niños sintomáticos	La secuenciación genómica completa o dirigida puede ser empleada para el diagnóstico de niños con síntomas clínicos, acelerando el proceso y dando información útil para el manejo clínico
Secuenciación genómica en el recién nacido ofrecido por las compañías DTC (de acceso directo por los consumidores)	Los profesionales de la salud deben desaconsejar a los padres acceder a las compañías DTC para el diagnóstico y cribado neonatal genómicos. El uso de estas pruebas en menores fuera del entorno clínico, está en conflicto con las guías clínicas y de buena práctica profesional

COSTES REALES

El gran descenso de los costes económicos de las técnicas de NGS sólo se refiere a los costes de los equipamientos. Se necesitan estudios reales de todos los costes que conllevan la aplicación de la secuenciación genómica en la práctica clínica, que incluyen entre otros, el coste-efectividad, el almacenamiento y protección de datos, la previsión de infraestructura y recursos humanos para garantizar la monitorización, educación y comunicación, asesoramiento genético, intervenciones médicas, estudios bioinformáticos, costos de vidas salvadas y años de calidad de vida. En un PCN de salud pública la secuenciación dirigida a genes o exomas diana sería más apropiada, siendo más asequible y disminuyendo los costes económicos.

PROBLEMAS DE GESTIÓN, ALMACENAMIENTO Y PROTECCIÓN DATOS

Los centros de secuenciación genómica serán unos de los mayores usuarios de almacenamiento de datos; se hace imposible almacenar la secuenciación genómica





completa, siendo factible almacenar los informes de laboratorio con la lista de variantes, los informes clínicos y de consejo genético. Para ello habría que desarrollar infraestructuras públicas de cloud computing dentro del Sistema Nacional de Salud, lo que plantea la necesidad de protección de dichos datos mediante encriptación. Se debe abordar con eficacia la protección de la privacidad, confidencialidad, estabilidad y accesibilidad de los datos, ya que conforme se van acumulando datos genómicos aumenta la probabilidad de riesgo y de reidentificar una secuencia cruzando datos.

En relación con las personas menores de edad, el respeto por su privacidad, derecho a no saber y autonomía para dar su consentimiento cuando se alcance la edad legal, hace que el planteamiento más eficiente sería resecuenciar a la persona cuando sea relevante para su salud.

La secuenciación dirigida a paneles de genes o exomas para detectar enfermedades prevenibles o tratables en la infancia, requiere una importante estructura computacional y de almacenamiento con unos costos también elevados y la correspondiente consideración de los aspectos éticos y legales asociados al manejo de los datos genómicos, cuyos puntos críticos conciernen al control de datos, la seguridad, la confidencialidad, la localización y la transferencia de datos, responsabilidad y protección, garantizando así mismo una conducta ética y el respeto para los participantes si los datos son usados para la investigación.

CONCLUSIONES

- El cribado neonatal tiene carácter universal, dirigido a toda la población de recién nacidos y la interpretación de variantes es especialmente difícil si el individuo secuenciado es asintomático, como son la mayoría de recién nacidos.
- La falta de datos respecto a la validez analítica y clínica de las NGS como prueba predictiva constituye un problema para el uso de la secuenciación en el cribado neonatal.
- Las evidencias y la comprensión de la presencia de las variantes en la población deben de ser un requisito previo para un PCN.





- Se deben seleccionar muy bien las enfermedades, considerando factores como la edad de inicio, gravedad, penetrancia y posibilidades de tratamiento, la introducción de la secuenciación genómica dirigida en el programa de cribado neonatal tendría un gran impacto en la organización y renovación de los centros de cribado. Deberán emprenderse los estudios apropiados para obtener un marco real del coste efectividad y considerar los aspectos organizativos, éticos sociales y legales.
- En la actualidad, la idea de secuenciar el genoma del recién nacido y guardar la secuencia a lo largo de su vida no es la mejor opción, por lo que será más eficiente resecuenciar el genoma de la persona cuando sea relevante. En el contexto de los menores, el respeto por la privacidad, derecho a no saber y autonomía para dar su consentimiento cuando se alcance la edad legal sugieren además que es prematuro almacenar la secuencia para futuros interrogantes.

RECOMENDACIONES

1. En base a las consideraciones científicas, éticas, sociales y legales precedentes, y en armonía con las recomendaciones de organismos nacionales e internacionales, consideramos que, en la actualidad, la secuenciación genómica completa o la de paneles de genes extensos, no debe ser implementada como cribado neonatal universal.
2. El programa, de realizarse, debería estar enfocado a una secuenciación genómica dirigida a enfermedades/genes concretos a fin de identificar variantes genómicas altamente penetrantes que confieren un riesgo elevado de enfermedad prevenible o tratable, y cuyo tratamiento debe iniciarse en el periodo neonatal.
3. La secuenciación genómica dirigida no debe sustituir a los programas de cribado neonatal actuales, sino integrarse en ellos para incluir enfermedades infantiles tratables que no puedan ser diagnosticadas con otros métodos. Debe fundamentarse siguiendo el modelo basado en la evidencia, evaluando los datos epidemiológicos y clínicos antes de tomar una decisión sobre la inclusión de una enfermedad, así como los beneficios y riesgos y si se justifican los costes.





Junta de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO

Comité de Bioética de Andalucía

4. Los profesionales sanitarios deben desaconsejar el acceso a través de compañías privadas de venta directa al consumidor de pruebas genéticas de cribado neonatal genómico.
5. El cribado neonatal genómico ha de estar acompañado de unos servicios de diagnóstico de calidad, siendo necesaria la formación reglada en genética de los profesionales sanitarios, así como un anclaje firme de su estructura en el Sistema Nacional de Salud.
6. Hay una necesidad de invertir en investigación para que los descubrimientos genómicos se trasladen a la práctica clínica con los requisitos de la Medicina Basada en la Evidencia.

El Presidente del Comité de Bioética de Andalucía

Eloy Girela López





BIBLIOGRAFÍA

- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008; 86(4):317-9. doi: <https://doi.org/10.2471/blt.07.050112>
- Bick D, Ahmed A, Deen D, Ferlini A, Garnier N, Kasperaviciute D, Leblond M, Pichini A, Rendon A, Satija A, Tuff-Lacey A, Scott RH. Newborn Screening by Genomic Sequencing: Opportunities and Challenges. Int J Neonatal Screen. 2022 .8 (3): 40. <https://doi.org/10.3390/ijns8030040>
- Collins FS. The language of life. The DNA and the revolution in personalized medicine. 2011. Harper Perennial.
- Department of Health UK. Our inheritance our future. Realizing the potential of genetics in the NHS. Scientific Development & Bioethics Division. London. 2008. Disponible en [<https://wellcomecollection.org/works/wgtuzgys/items>]
- Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáenz-Torre M, Pàmols Ros T Los programas de cribado neonatal y su impacto en la salud Pública. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: e1-e5.
- Johnston J, Lantos JD, Goldenberg A, Chen F, Parens E, Koenig BA, and members of the NSIGHT Ethics and Policy Advisory Board. Sequencing newborns: A call for nuanced use of genomic technologies. In The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections, especial report. Hastings Center Report. 2018, 48 (4) S2+ [20 pages]. DOI: <https://doi.org/10.1002/hast.874>
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº 274, de 15 de noviembre de 2002. pp 40126-40132.
- Ley 14/2007 de Investigación biomédica, de 3 de julio. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007, pp 28826-28848.
- Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. BOE nº 294, de 6 de diciembre de 2018. pp 119788-119857.
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de





servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE nº 269, de 6 de noviembre de 2014, pp 91369-91382.

- Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P, Dulín Íñiguez E, Labrador Cañadas MV. 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; Vol. 95 (1): e1-e22
- Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo I. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte I. Las tecnologías de la secuenciación masiva (NGS) y su aplicación al cribado neonatal. Desafíos y oportunidades. Rev Esp Salud Pública. 2022; 96 (1): e1-e20.
- Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo I. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte II: Aspectos éticos, legales y sociales (AELS) de la introducción de las tecnologías de la secuenciación masiva (NGS) en un programa de cribado neonatal de Salud Pública. Rev Esp Salud Pública. 2022; 96(1): e1-e26
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE nº290, de 2 de diciembre de 2011, pp 128434-128454.
- Reglamento (UE) 2016/679 Del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos). Diario Oficial de la Unión Europea de 4 de mayo de 2016. 88 pags.
- Wilson JMG, Jungner G; Principles and Practice of Screening for Disease, World Health Organization, 1968.

