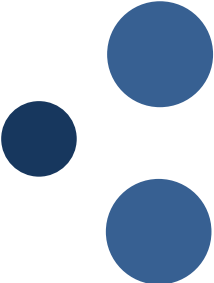


Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS



Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal
Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de
Salud Pública



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración del documento:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Unidad de Programas de Cribado

Maria Vicenta Labrador Cañadas

Marta Navarro Gómez

Expertos externos

Elena Dulín Iñiguez,

Iñaki Eguileor Gurtubai

Teresa Pampols Ros

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

Isabel María Ródenas Luque

Comunidad Autónoma de Aragón

Yolanda González Irazabal

Principado de Asturias

Eva García Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

Patricia Carrillo Ojeda

Comunidad Autónoma de Cantabria

Ana María Eguiraun Sande

Comunidad Autónoma de Castilla La

Mancha

Rosa Arizmendi González

M^a Ángeles Fuentes Guillén

Comunidad Autónoma de Castilla y

León

Pedro Redondo Cardeña

Comunidad Autónoma de Cataluña

José Luis Marín Soria

Comunidad Autónoma de Murcia

Inmaculada González Gallego

Comunidad Autónoma de

Extremadura

Jesús María Remón Álvarez-Arenas

Comunidad Autónoma de Galicia

Ramón Vizoso Villares

Comunidad Autónoma de Las Islas

Baleares

María del Carme Medà Bolunya

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Comunidad Autónoma de Madrid

Sara Santos Sanz

María Dolores Lasheras Carbajo

Comunidad Autónoma de Navarra

Nieves Ascunce Elizaga

Comunidad Autónoma del País Vasco

Antonio Arraiza Armendáriz

Mercedes Espada Sáenz-Torre

Comunidad Autónoma Valenciana

Dolores Salas Trejo

MSCBS-INGESA

María Antonia Blanco Galá

Sociedades Científicas

Asociación Española de errores congénitos del metabolismo

Mari Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Raquel Zubizarreta Alberdi

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Daisy Castiñeiras Ramos

Revisión y aprobación del documento:

Ponencia de cribado poblacional. Fecha: 14-noviembre-2019

Comisión de Salud Pública Fecha:

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, 2020.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas¹ es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. Es una actividad orientada a la detección precoz de estas enfermedades, su diagnóstico y tratamiento temprano antes de que los síntomas de la enfermedad sean clínicamente detectables así como el seguimiento de los casos detectados. El objetivo es iniciar el tratamiento de forma precoz, en fase presintomática de cara a mejorar el pronóstico y/o la evolución natural de la enfermedad.

Se denominan enfermedades endocrino-metabólicas, metabolopatías o errores congénitos del metabolismo (ECM), a un grupo diverso y heterogéneo de trastornos bioquímicos causados en su mayoría por mutaciones en el ADN que se heredan principalmente en forma autosómica recesiva. La falta de diagnóstico y tratamiento precoz puede comprometer, gravemente, la vida y/o el desarrollo psicomotor de las personas. Si bien la incidencia de cada uno de los trastornos es baja, su impacto global es notable desde la perspectiva de Salud Pública.

La Orden SSI/2065/2014 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 (SNS) y el procedimiento para su actualización, concreta y actualiza la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS, entre otros temas, en lo relativo al cribado de estas enfermedades y establece que las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS son:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD)

¹ Si bien enfermedades como la fibrosis quística y la anemia falciforme, que forman parte del programa de cribado neonatal, no se engloban dentro de la categoría de enfermedades endocrino-metabólicas se ha mantenido esta denominación por ser la empleada habitualmente y por ser la utilizada en el Real Decreto 1030/2006 de cartera de servicios para designar a este programa.

- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)
- Acidemia glutárica tipo I (GA-I)
- Anemia de células falciformes

La Orden SSI/2065/2014, ya mencionada, recoge que la implantación del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS se acompañará del desarrollo por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) de un sistema de información que permita en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de estos programas poblacionales y que se establecerán protocolos consensuados en el marco del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) que permitan abordar los procesos de cribado de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad.

Como un primer paso para conseguir un abordaje homogéneo y de acuerdo a criterios de calidad de los procesos de cribado, el 18 de diciembre de 2013, el CISNS aprobó los Objetivos y Requisitos de Calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS [1].

Los resultados de los primeros datos aportados al sistema de información (Informe de evaluación 2016 y 2017) y el análisis de la encuesta de situación de los diferentes programas realizada en el año 2018 ponen de manifiesto la existencia de diferencias en la implantación y desarrollo entre las diferentes CCAA.

Por ese motivo, la Ponencia de cribado poblacional consideró oportuno la creación de un grupo de trabajo "*grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal*" que, tras analizar en detalle la situación de los programas actuales y sobre la base de la evidencia actual, estableciera los requisitos y recomendaciones necesarias para garantizar el resultado de los mismos.

OBJETIVO DEL DOCUMENTO

El objetivo de este documento es establecer requisitos y recomendaciones basados en la evidencia y en el consenso de las personas expertas del grupo de trabajo, para el desarrollo de cada una de las etapas del programa.

Con estos requisitos y recomendaciones se pretende conseguir un abordaje homogéneo y de acuerdo a criterios de calidad del programa de cribado neonatal en todo el territorio.

METODOLOGÍA DE TRABAJO

1. Grupo de trabajo

El *grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal* está integrado por:

- La persona representante de la Comunidad/Ciudad Autónoma en la Ponencia de programas de cribado o las personas en quienes han delegado.
- Un representante de cada una de las siguientes sociedades científicas:
 - Sociedad Española de Epidemiología (SEE)
 - Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)
 - Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC)
- Expertos externos propuestos por el MSCBS y la Ponencia de programas de cribado.
- Representantes de otras sociedades científicas cuya participación se considere necesaria para el abordaje de determinados aspectos del programa.

Se estableció un subgrupo del mismo, que actuó como Grupo redactor de documento, formado por: la persona responsable de la Unidad de programas de cribado del MSCBS, personas expertas externas, cuatro miembros de la Ponencia de cribado poblacional (o personas en las que han delegado) que se encargaron de la redacción de los documentos para su posterior revisión y discusión por todo el grupo.

2. Encuesta para la elaboración del estado de situación

Tal como se ha señalado, como paso previo a la redacción de este documento se realizó una encuesta que recogió información sobre todos los aspectos del programa, tanto los aspectos generales en cada una de sus etapas como los aspectos específicos relacionados con el proceso de cribado y diagnóstico de cada una de las enfermedades incluidas en el programa.

3. Propuesta inicial de trabajo

El grupo redactor, en base a la evidencia/revisión bibliografía, tuvo el cometido de elaborar una propuesta inicial con los requisitos y recomendaciones que deben considerarse en cada una de las etapas del programa, tanto con carácter general como en el caso de situaciones especiales, incluyendo los aspectos éticos que deban considerarse a lo largo del proceso, haciendo referencia a los estándares y objetivos de calidad establecidos.

4. Elaboración del documento.

La propuesta inicial del grupo redactor se estudió y debatió por el *grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal* y sirvió para la elaboración de un documento final que, en base a la evidencia y al consenso del grupo de personas expertas, recogió las recomendaciones para

el abordaje de cada una de las etapas del programa y cada uno de los protocolos específicos por enfermedad.

Estas recomendaciones han tenido en cuenta los requisitos y recomendaciones del documento Objetivos y Requisitos de Calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS.

5. Aprobación del documento.

El documento se remite para su aprobación a la Ponencia de programas de cribado.

Posteriormente se presentará en la Comisión de Salud Pública y finalmente se elevará al Consejo Interterritorial del SNS para su aprobación, difusión y aplicación en todo el territorio.

REQUISITOS Y RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS EN EL SNS

1. ORGANIZACIÓN/COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

El programa de cribado neonatal se define como programa organizado y como tal, es fundamental conocer íntegramente y trabajar conjuntamente con todas las unidades implicadas en el programa así como realizar una evaluación sistemática del mismo. Ello permitirá establecer indicadores de proceso y de resultado que faciliten la toma de decisiones tanto en aspectos estratégicos como operativos en el conjunto del territorio, así como la actualización y mejora continua de la planificación del programa.

Recomendaciones:

Se recomienda que cada programa, dependiendo de su modelo organizativo, establezca una unidad de coordinación del programa.

1.1. Población incluida

1.1.1. Población diana

Se considera población diana del programa todos los recién nacidos hasta el mes de vida.

Requisitos:

- El programa debe garantizar una cobertura total, por lo que se debe ofertar a toda la población diana en cada comunidad y ciudad autónoma [2], tanto a los nacidos en centros sanitarios públicos y privados, como a aquellos nacidos en el domicilio. También se ofertará a todos los recién nacidos residentes en la comunidad autónoma, a los que no se les haya ofertado la prueba en su lugar de nacimiento.
- A fin de garantizar la realización de la prueba en el momento oportuno, los programas deberán identificar a todos los recién nacidos recogiendo y registrando la información complementaria que sea precisa para la realización correcta del cribado.

Recomendaciones:

- Se recomienda el desarrollo de un registro de recién nacidos para su utilización en los diferentes programas de cribado neonatal (enfermedades endocrino-metabólicas, hipoacusia, etc).

1.1.2. Población elegible

Se considera población elegible a todos los recién nacidos en la comunidad excluidos los fallecidos antes de las 72 h de vida a los que no se les haya ofertado la participación en el programa.

No obstante, a los niños mayores del mes de vida que, por circunstancias concretas, no se les haya realizado el cribado (adopciones internacionales, traslados, etc.), puesto que hay enfermedades (como la fibrosis quística o la anemia falciforme) en las que los recién nacidos de más edad se pueden beneficiar del cribado, se ofrecerá la realización de pruebas en el marco de la atención pediátrica habitual.

Requisitos:

- El Sistema de información de cada programa registrará la información de los recién nacidos incluidos como población diana y no susceptible de realización de pruebas de cribado, especificando el motivo de su exclusión.

1.1.3. Población participante

Se considera población participante a todos los recién nacidos a los que se les ha realizado la primera toma de muestra.

Requisitos:

- El Programa realizará las actividades necesarias para facilitar la participación en el programa de todos recién nacidos incluidos como población elegible.
- El Sistema de información registrará la información de las familias que rechazan participar en el programa, especificando, si es posible, el motivo del mismo.

2. INFORMACION SOBRE EL PROGRAMA

La información sobre el programa deberá estar disponible para la población diana del programa.

Requisitos:

- El programa debe ofrecer a la familia del recién nacido la información necesaria para que pueda tomar la decisión que considere oportuna sobre su participación en el programa, tanto en relación a la realización de la prueba de cribado como a otros aspectos del mismo.
- Al margen de la vía de comunicación y del soporte/es utilizados, se incluirá la siguiente información:
 - Objetivo del programa
 - Descripción de las enfermedades incluidas y repercusión de las mismas.
 - En que consiste la prueba de cribado. Cuándo y cómo se realiza.
 - Naturaleza voluntaria de la participación
 - Beneficios esperados
 - Riesgos y efectos adversos (hallazgos incidentales, etc).
 - Significado de un resultado positivo o negativo.
 - Actuación ante resultados positivos
 - Cómo se comunican los resultados
 - Consentimiento informado
 - Disentimiento informado
 - Almacenamiento y destino de las muestras (tarjetas de sangre residual) una vez finalizadas las pruebas de cribado (información sobre la conservación de la muestra en un biobanco, etc.) y los usos para los que consiente la familia del recién nacido participante en el programa.
 - Significado de la condición de portador y opción a su conocimiento (si se dispone de esta información dentro de programa).
 - El derecho a recibir asesoramiento genético.
 - El acceso y custodia de los datos.
 - El destino de las muestras.
 - Cómo obtener más información.

Recomendaciones:

- Se recomienda que la información a las familias se dé:
 - de manera rutinaria dentro del programa de seguimiento del embarazo.
 - en el lugar de nacimiento (hospital o domicilio) tras el nacimiento.
- Se recomienda sensibilizar a los progenitores de la importancia del cribado neonatal.
- Se recomienda alertar a los profesionales sanitarios, especialmente de Atención Primaria, de la necesidad de verificar el estado del cribado neonatal en todo recién nacido que

acuda al sistema sanitario, o de recordar a la familia la importancia de la realización de la prueba.

3. CONSENTIMIENTO

Es el documento firmado por los responsables del recién nacido aceptando los puntos citados anteriormente o disintiendo de la realización de la prueba y el motivo del mismo.

En el anexo III se incluye el informe del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, sobre los requisitos éticos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS, elaborado a petición del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

3.1. Consentimiento informado

Requisitos:

- El programa debe contar con consentimiento informado para participar en el programa (realizar la prueba de cribado).
- Este consentimiento debe ser por escrito; única y excepcionalmente, cuando un comité de ética lo determine, el consentimiento podrá expresarse verbalmente y en este último caso se deberá anotar el consentimiento verbal en la historia clínica.
- Se debe informar a los padres/tutores de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del recién nacido a través del programa de cribado y esta información se debe comunicar a los padres acompañada de consejo genético.
- Se debe recoger el consentimiento o rechazo a conocer la situación de portador en el consentimiento informado para el programa.
- Se debe informar a los padres/tutores de que pueden decidir sobre si quieren conocer el estado de portador del recién nacido.
- Su aceptación o rechazo a conocer la situación de portador debe recogerse en el consentimiento informado.
- El consentimiento informado debe contener la siguiente información:
 - Consentimiento a participar en el programa.
 - Consentimiento para el almacenamiento de muestras residuales (con fines de salud pública).

- Consentimiento para ser informado de la condición de portador del recién nacido.
- Nombre de la persona que lo firma y relación de parentesco con el recién nacido (padre, madre o tutor legal)
- Firma y Fecha

Recomendaciones:

- Si el comité de ética ha aprobado el consentimiento verbal, se recomienda registrar en la historia clínica el consentimiento porque es una evidencia de que se ha informado y preguntado a los padres o tutores.

3.2. Disentimiento informado

En caso de que los progenitores se nieguen a realizar la prueba, se intentará en la medida de lo posible recoger y registrar el motivo de este disentimiento.

Requisitos:

- El programa debe contar con la posibilidad de registrar el disentimiento informado.

Recomendaciones:

- En el caso de que se produzca un rechazo verbal, dadas las graves consecuencias que podría tener esta decisión para la vida y salud del recién nacido en el caso de que tuviese una de las enfermedades incluidas en el programa, se recomienda que el disentimiento se dé por escrito. Esto contribuiría a que los padres reflexionasen de nuevo sobre la decisión y aumentaría la protección legal.
- Se recomienda que el disentimiento se dé por escrito quedando registrado en el sistema de información del programa junto con la motivación del mismo.
- El disentimiento informado debe contener la siguiente información:
 - Nombre de la persona que lo firma (padre, madre o tutor legal) y Fecha.

4. TOMA DE MUESTRA

Requisitos:

- Para la determinación del protocolo que se debe aplicar y para la interpretación de algunos resultados el programa debe conocer la siguiente información:
 - Fecha de nacimiento (día-hora)

- Hospital de nacimiento
- Fecha de extracción de la muestra (día-hora)
- Peso
- Semanas de gestación
- Sexo de los recién nacidos en partos múltiples
- Nutrición parenteral en el momento de la extracción
- Fechas y tipo de Transfusión (hematíes, plasma o plaquetas): SI Fecha de extracción dd/mm/aaaa NO
- Tipo de transfusión: hematíes, plasma o plaquetas.
- Íleo meconial SI NO
- Medicación tanto de la madre como del neonato que pudiera alterar el resultado de los marcadores (ver anexo I).

4.1. Edad a la toma de muestra

4.1.1. Protocolo general

Requisitos:

- Con carácter general, la toma de muestra debe realizarse en todos los recién nacidos entre las 24-72h de vida del recién nacido [1, 3].

Recomendaciones:

- Realizar la toma de muestra en el centro sanitario donde nace el niño.
- Establecer la estrategia necesaria para garantizar que la extracción en caso de altas antes de 24 horas o partos domiciliarios también se realice en el momento recomendado.

4.1.2. Protocolos en situaciones especiales

En determinadas circunstancias, algunos recién nacidos pueden precisar la obtención de una segunda muestra.

4.1.2.1. Recién nacidos grandes prematuros y/o recién nacidos con muy bajo peso al nacer

A estos efectos, se define:

- Recién nacido gran prematuro: todo recién nacido con una edad gestacional ≤ 32 semanas.
- Recién nacido de muy bajo peso: recién nacido con un peso al nacimiento < 1.500 g.

En estos casos la toma de la primera muestra se puede ampliar hasta el 7º día de vida según la situación del recién nacido.

En el caso de recién nacidos grandes prematuros o de muy bajo peso, se deberá realizar una segunda extracción a los 15 días de vida para el cribado de hipotiroidismo congénito [4, 5, 6]. El no recoger esta segunda muestra podría dar lugar a falsos negativos.

4.1.2.2. Recién nacidos con transfusión previa

En el caso de recién nacido con transfusión previa a la toma de muestra, para evitar resultados falso negativos por hemodilución, se deberá realizar una segunda extracción cuando hayan pasado al menos 72 horas desde la transfusión [3, 7, 810] para el análisis de los marcadores bioquímicos incluidos en el programa a excepción de la TIR para la que se necesitará una segunda muestra entre los días 21-28 de vida, siempre y cuando hayan transcurrido 72 horas de la última transfusión. Este tipo de transfusión no afectará a los resultados de anemia falciforme.

En el caso de recién nacido con transfusión de hematíes, se tomará una nueva muestra más al menos tres meses tras la transfusión para confirmar los resultados de anemia falciforme.

4.1.2.3. Recién nacidos con nutrición parenteral

La nutrición parenteral puede dar lugar a resultados alterados de algunos marcadores y esta alteración puede prolongarse hasta varios días tras la suspensión, dependiendo de la fórmula administrada.

Ante la obtención de resultados alterados se comprobará si en el momento de la obtención de la muestra para el cribado el recién nacido estaba con nutrición parenteral. En caso afirmativo, se realizará una nueva extracción pasadas al menos 72 h desde su suspensión.

4.1.2.4. Recién nacidos de parto múltiple con nacidos del mismo sexo

En el caso de recién nacidos de parto múltiple nacidos del mismo sexo, se deberá realizar una segunda extracción a los 15 días de vida para el cribado de hipotiroidismo congénito.

4.1.2.5. Otras circunstancias

La administración de medicamentos tanto a la madre como al recién nacido pueden producir falsos positivos o falsos negativos en el cribado de diversas enfermedades. En estos casos se requiere en general la toma de una segunda muestra entre 7 y 14 días tras la primera.

En el anexo I se recogen los tratamientos administrados en el embarazo o a los recién nacidos en las Unidades de Neonatología que pueden afectar resultados de las pruebas de cribado neonatal.

4.2. Obtención de la muestra

Requisitos:

- La toma de muestra debe realizarse mediante incisión en el talón [3, 7, 9].
- La obtención de la muestra por punción venosa o la utilización de capilares u otros instrumentos pueden dar lugar a muestras no válidas, en algunos casos por sobresaturación aumentando la posibilidad de resultados falsos positivos y en otros por hemodilución con el consiguiente riesgo de resultados falso-negativo por lo que sólo está indicada su utilización en situaciones limitadas [3].
- En grandes prematuros y niños de muy bajo peso se debe tener especial cuidado en la profundidad de la incisión, debido a la proximidad del hueso calcáneo a la superficie de la piel. En estas situaciones se pueden considerar otros métodos de recolección de muestra [3].
- Se recomienda evitar el uso de antisépticos yodados en el periodo perinatal, tanto en la madre como en el niño, para evitar la aparición de hipotiroidismo transitorio en el recién nacido [1010].
- La toma de muestra debe realizarse por personal sanitario [11].

Recomendaciones:

- Disponer de un dispositivo automático de incisión, no de punción, específico para neonatos y especialmente adaptado para esta prueba (profundidad adecuada), para conseguir un mayor flujo de sangre y obtener un menor porcentaje de muestras no válidas [Camino R, Delgado C, García R, Ortega P, Pérez F, et al. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de Andalucía. Instrucciones para profesionales. Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2016. Disponible en:12, 13].
- Para recién nacido a término/lactante de ≥ 2.500 g se debe utilizar el dispositivo que realice una incisión de 1 mm de profundidad y 2.50-3.00 mm de longitud de corte.
- Para recién nacido de bajo peso al nacer (1.000 g - 2.499 g) se debe utilizar el dispositivo que realice una incisión de 0.85 mm de profundidad y 1.75-3.00 mm de longitud de corte.

- Para recién nacido de muy bajo peso al nacer (≤ 1.000 g) se debe utilizar el dispositivo que realice una incisión de 0.60 mm de profundidad y 1.75-2.2mm de longitud de corte.
- El personal sanitario que realiza la toma de muestra ha de contar con formación/cualificación sobre las técnicas correctas de obtención de la muestra y su manejo.

4.3. Tarjeta de recogida de muestra

Requisitos:

- El papel utilizado para la elaboración de las tarjetas de recogida de muestra debe contar con marcado CE ya que dichas tarjetas deben ser productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro* (IVD) (autorizados como tal).
- Condiciones de almacenamiento de las tarjetas en las maternidades: Las tarjetas para la recogida de muestra deben almacenarse en un lugar fresco y seco, lejos de la luz solar directa, hasta su uso, guardadas en su envoltorio original y apiladas de manera que se evite que la compresión del papel de filtro altere sus características de rendimiento.

4.4. Identificación de la muestra

Requisitos:

- En relación a la trazabilidad de la muestra extraída, el programa ha de garantizar la correcta identificación y seguimiento de todas las muestras desde el inicio del proceso hasta la obtención del resultado final.
- La tarjeta de toma de muestra debe contener los siguientes datos:
 - Código Identificador del recién nacido
 - Código Identificador de la muestra

En caso que la tarjeta de datos y la muestra sean separadas a la llegada al laboratorio, ambas deben contener el mismo código identificador para asegurar su trazabilidad.

Al margen de los datos de identificación necesarios, en la tarjeta o en el documento anexo, se incluirán los datos que cada laboratorio considere necesarios para la correcta realización e interpretación del análisis.

Recomendaciones:

- Las muestras podrían estar identificadas mediante códigos de identificación óptica (barras o QR) que, además de asegurar la confidencialidad facilita su gestión.

- El personal sanitario ha de contar con formación sobre la importancia de la correcta cumplimentación de todos los datos de identificación de la tarjeta de toma de muestra, para garantizar la trazabilidad de las mismas a lo largo de todo el proceso.

4.5. Secado y almacenamiento de las muestras (en las maternidades, etc.)

El secado y, sobre todo, el almacenamiento de las muestras en condiciones adecuadas hasta su transporte al laboratorio es esencial para mantener su calidad. El almacenamiento en condiciones de alta temperatura ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) y elevada humedad ($\geq 50\%$) aún en un corto espacio de tiempo, 3 días, puede producir una degradación importante en algunos de los marcadores [14] (ver apartado 12).

Requisitos:

- El secado de la tarjeta tras la toma de muestra debe realizarse en posición horizontal, sobre una superficie plana, a temperatura ambiente ($15\text{-}25^{\circ}\text{C}$), evitando la luz directa y al menos durante 3h [3].

Recomendaciones:

- El almacenamiento de la tarjeta tras el secado y hasta su envío al laboratorio de cribado puede ser a temperatura ambiente y debe realizarse el envío al laboratorio lo antes posible después de la extracción [3, 15]. Si por circunstancias excepcionales el traslado de las muestras hasta el laboratorio superase las 48h se deben almacenar refrigeradas.
- Debido al riesgo de contaminación cruzada entre las muestras, debe evitarse el contacto de muestra a muestra.
- El personal sanitario que realiza la obtención de muestras ha de contar con formación/cualificación sobre las técnicas correctas de manejo de las tarjetas de toma de muestra respecto a las condiciones de secado y almacenamiento.

4.6. Transporte de muestras al laboratorio

Requisitos:

- Controlar las condiciones ambientales para preservar la integridad de las muestras (el calor, la luz solar directa y la humedad, son perjudiciales para la estabilidad de las mismas).

- Minimizar la exposición a condiciones de humedad elevada ($\geq 50\%$) y temperatura alta ($\geq 37^\circ\text{C}$) es esencial para garantizar la integridad de la muestra. La humedad elevada y las altas temperaturas pueden producir la degradación progresiva de los marcadores. Las fluctuaciones en la temperatura y humedad pueden dañar las muestras [14].
- Contar con servicio urgente de mensajería concertado u otro sistema de transporte rápido, fiable y eficaz.

Recomendaciones:

- Se recomienda enviar las muestras al laboratorio en el menor tiempo posible tras la extracción.
- Se recomienda que las muestras se transporten a menos de 25°C o refrigeradas.
- Se desaconseja el envío de las muestras por correo ordinario ya que este sistema no garantiza el cumplimiento de los tiempos mínimos de entrega manteniendo los requisitos de humedad y temperatura por lo que las muestras pueden dañarse y deteriorarse.

5. RECEPCIÓN DE LAS MUESTRAS, ANÁLISIS Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS POR PARTE DEL LABORATORIO.

5.1. Recepción de las muestras y validación de su calidad

La recepción de las muestras en el laboratorio es un punto clave para el control de los envíos desde los centros sanitarios. La verificación de la calidad de las muestras y su correcto estado para realizar los análisis permite la interpretación adecuada del resultado analítico obtenido.

Recomendaciones

- Se recomienda disponer de un registro de muestras y su procedencia (centro sanitario) para asegurar la correcta entrega en el laboratorio de las muestras procedentes de todos los centros sanitarios que realizan extracciones.
- Se recomienda disponer de un documento que recoja las prioridades en la ejecución de análisis en el caso de que la muestra recibida no sea suficiente para el análisis completo de los marcadores de enfermedades incluidas en la cartera de cada laboratorio.
- Se recomienda llevar a cabo un registro de muestras no válidas y su motivo (sobresaturada, insuficiente, etc.) incluyendo hospital de procedencia.

5.2. Análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio

Los reactivos utilizados en los análisis están clasificados como productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*². Estos productos deben reunir los requisitos esenciales que les resultan de aplicación y haber superado los procedimientos de evaluación de la conformidad que corresponden. En este sentido, el marcado CE constituye una declaración expresa de que el producto cumple con todos los requisitos esenciales y con los procedimientos de evaluación de la conformidad que les resultan de aplicación (Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998, Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión).

Los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, incluso aquellos fabricados por el propio centro sanitario (reactivos “in house”), deben garantizar un nivel elevado de protección sanitaria así como presentar evidencias de cumplir con las cualidades de funcionamiento que les hayan sido asignadas de acuerdo con los requisitos recogidos en la Directiva 98/79/CE y el Reglamento (UE) 2017/746 (desde mayo 2022).

Requisitos:

- Los reactivos utilizados en los análisis deben contar con marcado CE y estar autorizados como productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* (IVD). Estos requisitos se recogen siempre en la ficha técnica del producto.
- Formación y cualificación del personal del laboratorio acorde con las actividades técnicas a ejecutar.
- Tras la recepción de las muestras en el laboratorio, durante el periodo de análisis, estas se pueden almacenar a temperatura ambiente con baja humedad (< 50%) las primeras 24-48h. Pasado este tiempo se deben almacenar refrigeradas o a -20°C en condiciones de baja humedad [3].
- El programa debe contar con un laboratorio público de referencia (laboratorio de cribado).

² «producto sanitario para diagnóstico *in vitro*»: cualquier producto sanitario que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, kit, instrumento, aparato, pieza de equipo, programa informático o sistema, utilizado solo o en combinación, destinado por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, única o principalmente con el fin de proporcionar información sobre uno o varios de los elementos siguientes: a) relativa a un proceso o estado fisiológico o patológico; b) relativa a deficiencias físicas o mentales congénitas; c) relativa a la predisposición a una dolencia o enfermedad; d) para determinar la seguridad y compatibilidad con posibles receptores; e) para predecir la respuesta o reacción al tratamiento; f) para establecer o supervisar las medidas terapéuticas. Los recipientes para muestras se considerarán también productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

Recomendaciones:

- Los laboratorios de cribado deben trabajar con unos estándares de calidad elevados y se recomienda la acreditación bajo la norma ISO 15189 que aplica a Laboratorios Clínicos [16, 17].

6. GESTIÓN Y COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

6.1. Resultados positivos

Requisitos:

- Ante un resultado claramente positivo que no requiere una segunda muestra, se debe localizar al recién nacido y derivarlo a la unidad de referencia de forma inmediata para iniciar el proceso de confirmación diagnóstica establecido.

6.2. Resultados negativos

Requisitos:

- Los resultados negativos deben comunicarse a la familia del recién nacido en el plazo de 15 días tras su obtención.

6.3. Muestra no válida o resultados dudosos que requieren una segunda muestra para su confirmación

Requisitos:

- En estos casos se debe localizar y citar al recién nacido, en los puntos de extracción de muestras, en el plazo de tiempo establecido según el marcador alterado (en la mayoría de los casos en el mismo día) para una nueva muestra.

En el anexo II se recoge un resumen sobre la gestión y comunicación de resultados.

7. DERIVACIÓN DE CASOS DETECTADOS A LAS UNIDADES DE REFERENCIA

Requisitos:

- El mismo día de la detección, el laboratorio de cribado comunicará urgentemente cualquier resultado positivo a la unidad de referencia/unidad de coordinación del programa quien gestionará la remisión del recién nacido a la unidad de referencia de forma inmediata para iniciar el proceso de confirmación diagnóstica establecido y, en caso de confirmarse, la instauración del tratamiento en el plazo recomendado.

8. PROCESO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Requisitos:

- En cada programa se identificarán las unidades clínicas de seguimiento para cada una de las enfermedades incluidas en el programa.
- Se definirán los protocolos necesarios para confirmación diagnóstica en los que se especificarán las pruebas que se van a realizar, los tiempos de respuesta y los criterios que deben cumplirse para la confirmación de caso de cada enfermedad (ver recomendaciones específicas).

9. TRATAMIENTO

Se definirán los protocolos necesarios para tratamiento según enfermedad (ver recomendaciones específicas).

10. SEGUIMIENTO

Se definirán los protocolos necesarios para seguimiento según enfermedad (ver recomendaciones específicas).

11. ALMACENAMIENTO Y MANEJO DE MUESTRAS RESIDUALES

11.1. Criterios ético legales para el almacenamiento y manejo de muestras residuales

El almacenamiento y usos de las muestras residuales del programa de cribado neonatal deben tener en cuenta las disposiciones recogidas en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011 de biobancos [18] y la normativa sobre protección de datos de carácter personal.

El almacenamiento postanalítico de las muestras residuales con propósitos relacionados directamente con el programa (control de calidad, verificación posterior de un resultado, formación, desarrollo y mejora de la tecnología analítica) durante un período concreto, previamente especificado por el programa, no requiere un consentimiento informado específico por escrito. Pero en aras de la transparencia y del respeto del principio de autonomía de los padres/tutores, éstos deben ser informados de ello, de que serán debidamente custodiadas las muestras y protegidos los datos asociados y de que solo accederá a ellos el personal autorizado por el programa. Durante dicho periodo, y en el caso de que la muestra del cribado neonatal fuese imprescindible para satisfacer necesidades asistenciales del niño y de su familia, podría cederse bajo petición expresa y específica del médico y con autorización de los padres/tutores por escrito.

- Almacenamiento postanalítico con fines relacionados con el programa de cribado.

Requisitos:

- Las muestras residuales se deben conservar al menos 5 años. (Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente, Ley 14/2007 de Investigación biomédica).
 - Se debe informar a los padres/tutores sobre las condiciones de almacenamiento de las muestras residuales con fines directamente relacionados con el programa de cribado si bien no es necesario el consentimiento por escrito.
 - La cesión de muestras para satisfacer necesidades asistenciales del niño y de su familia (ej. determinación de citomegalovirus) requiere la petición expresa y específica del médico y con autorización de los padres/tutores por escrito.
- Almacenamiento de muestras a largo plazo con fines distintos al programa de cribado.

Requisitos:

- El almacenamiento de las muestras residuales a largo plazo y su utilización para una actividad distinta del propio cribado neonatal, requiere siempre información separada de la del programa expresando los fines con claridad y un consentimiento informado expreso y específico por escrito.

Recomendaciones:

- Las muestras que vayan a ser destinadas a investigación biomédica podrán ser almacenadas en un biobanco o bien mantenerse conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto o como colección para fines de investigación

biomédica fuera del ámbito organizativo de un biobanco (art.22 RD 1716/2011). En estos dos últimos casos las muestras solo podrán ser utilizadas para la finalidad concreta que conste en el documento de consentimiento.

11.2. Criterios técnicos de almacenamiento de muestras residuales

El almacenamiento de las muestras en condiciones adecuadas es esencial para mantener su calidad. Está comprobado que algunos de los marcadores disminuyen significativamente su concentración cuando las muestras se almacenan en condiciones de alta temperatura ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) y alta humedad $\geq 50\%$ [14].

En el caso de los marcadores hemoglobina A y S, ambas especies de hemoglobina pierden casi toda la concentración inicial si se almacenan un mes a temperaturas de 37°C con niveles de elevada humedad ($>50\%$) [19].

Requisitos:

- Las muestras residuales se deben conservar al menos 5 años.
- Las muestras se conservarán al menos un año en el laboratorio de cribado o de forma accesible al mismo a -20°C para posibles comprobaciones analíticas relacionadas con el programa.

Recomendaciones:

- Pasado el tiempo de conservación para posibles comprobaciones analíticas relacionadas con el programa las muestras se deberán conservar en condiciones de temperatura y humedad controladas [20].

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y Requisitos de Calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>. Acceso: junio-2019.
2. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010. Disponible en:

- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf. Acceso: junio-2019.
3. CLSI. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Disponible en: https://clsi.org/media/1493/nbs01a6_sample.pdf. Acceso: junio-2019
 4. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatric Neonatol.* 2018; 59(1): 3-14.
 5. Grupo de expertos del PAPPs. Resumen PAPPs infancia y adolescencia 2016. *Aten Primaria.* 2016; 48(1): 127-147.
 6. LaFranchi S. Thyroid physiology and screening in preterm infants. UpToDate Inc. 2006. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-physiology-and-screening-in-preterm-infants>. Acceso: junio-2019.
 7. Public Health England. Guidelines for Newborn Blood Spot Sampling. The NHS Screening Programmes. England. 2016. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/511688/Guidelines_for_Newborn_Blood_Spot_Sampling_January_2016.pdf. Acceso: junio-2019.
 8. National newborn bloodspot screening laboratory, Temple street children's university hospital. A practical guide to newborn bloodspot screening in Ireland. Health Services Executive. Dublín. 2016. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/newbornbloodspotscreening/information-for-professionals/june%2022practical%20guide%20to%20newborn%20bloodspot%20screening%20in%20ireland%206th%20edition.pdf>. Acceso: junio-2019.
 9. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC2008/01. Disponible en: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/GPC2008_01HipotirCong.pdf. Acceso: junio-2019.
 10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Cuidados desde el nacimiento: recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas. 2010. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/cuidadosDesdeNacimiento.pdf>. Acceso: junio-2019.
 11. Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, Comité Científico, Comisión de Errores Metabólicos. Procedimiento para la obtención y recogida de muestras de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Quim Clín.* 2001; 20 (2): 81-88.
 12. Camino R, Delgado C, García R, Ortega P, Pérez F, et al. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de Andalucía. Instrucciones para profesionales. Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2016. Disponible en:

- https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af958683073f_programa_cribado_neonatal_instrucciones_profesionales_2016_18_10_2016.pdf. Acceso: junio-2019.
13. Goodwin S, Supachana N. A safety lancet for neonatal blood spot tests: a design that facilitates pain-free, atraumatic samples. *Br J Nurs*. 2019; 28(2):S24-S28.
 14. Adam BW, Hall EM, Sternberg M, Lim TH, Flores SR, et al. The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States. *Clin Biochem*. 2011; 44 (17-18): 1445-1450.
 15. Children's Hospital of Eastern Ontario. Newborn Screening Manual. A guide for newborn care providers Edition 2.1. Ontario. 2018. Disponible en: https://newbornscreening.on.ca/sites/default/files/cho0099_newborn_screening_manual_2018_-_web.pdf. Acceso: junio-2019.
 16. Pàmols T, Terracini B, Abajo FJ, Feito L, Martín-Arribas MC, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev. Esp. Salud Pública [online]*. 2010; 84 (2): 121-136. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000200002&lng=es. Acceso: junio-2019.
 17. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Comité Científico, Comisión de Errores Metabólicos Congénitos. Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal: recomendaciones. *Quím Clín*. 2006; 25 (1): 36-44.
 18. ISCIII. Respuestas a las preguntas más comunes sobre el Real Decreto 1716/2011 sobre biobancos. 2012. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa/fd-centros-unidades/Preguntas-y-respuestas-RD-1716-10-10-2012.pdf>. Acceso: junio-2019.
 19. Adam BW, Chafin DL, De Jesús VR. Stabilities of hemoglobins A and S in dried blood spots stored under controlled conditions. *Clin Biochem*. 2013; 46 (12): 1089-1092.
 20. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Comité Científico, Comisión de Errores Metabólicos Congénitos. Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel adsorbente en los programas de cribado neonatal. *Quím Clín*. 2006; 25 (2): 97-103.
 21. Galbe J, Grupo PREVINPAD/PAPPS infancia y adolescencia. Cribado neonatal de metabolopatías. *Rev Pediatr Aten Primaria [online]*. 2009, 11 (43): 471-484. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v11n43/9_previnfad.pdf. Acceso: junio-2019.
 22. CLSI. Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns; Approved Guideline. CLSI document NBS03-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Disponible en: https://clsi.org/media/1491/nbs03a_sample.pdf. Acceso: junio-2019.
 23. Illinois Department of Public Health. Newborn Screening. Practitioner's Manual. State of Illinois. 2015. Disponible en: <http://www.dph.illinois.gov/sites/default/files/publications/publications-ohpm-practitioners-manual-2015-042116.pdf>. Acceso: junio-2019.

24. Fernández ML, Besga B, Montero A, Dulín E. Falsos positivos en cribado neonatal: elevación de C5-carnitina en neonatos por tratamiento preparto con cefditoreno pivoxilo. Rev. Esp. Salud Pública [online]. 2018; 92: e1-e8. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100303&lng=es&nrm=iso>. Acceso: junio-2019.

Anexo I. Tratamientos administrados en el embarazo o a los recién nacidos en las Unidades de Neonatología y sus efectos sobre los resultados de las pruebas de cribado neonatal.

TRATAMIENTO	PACIENTE	EFFECTO SOBRE LOS RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL	DURACIÓN DEL EFECTO	ACCIONES
Dopamina	Recién nacido	Falso negativo para el cribado de hipotiroidismo congénito por supresión de los niveles de TSH	Hasta que finaliza el tratamiento	En estas situaciones se tomará una segunda muestra entre 7 y 14 días tras la retirada del medicamento [5, 21].
Esteroides	Recién nacido	Posible falso negativo para hipotiroidismo congénito por supresión de los niveles de TSH y T4. Posible falso positivo para hiperplasia suprarrenal congénita por supresión de los niveles de 17-OHP.	Desconocido. Depende del tipo de esteroide y de la dosis se estima entre 1 y 2 semanas.	Se tomará una nueva muestra entre 7 y 14 días tras la retirada del tratamiento [9].
Compuestos yodado	Recién nacido	Posible falso positivo, hipotiroidismo transitorio por disminución de T4 y elevación de TSH	Cuando finaliza el tratamiento tópico el efecto puede tardar en desaparecer entre 2-6 semanas dependiendo de varios factores como la dosis adsorbida.	En estas situaciones se recomienda repetir el cribado después de 7 a 14 días de la primera toma de muestra [5, 21, 9].

Corticoides (prednisona, dexametasona)	Madre, Recién nacido	Posible falso negativo en el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita		Se tomará una nueva muestra entre 7 y 14 días tras la retirada del tratamiento [22, 23].
Antibióticos ésteres de ácido piválico (ej.cefditoren pivoxilo)	Madre	Falsos positivos en la detección de la acidemia isovalérica.	Una vez cesada la exposición al cefditoren pivoxilo, se puede considerar que la concentración de C5 se normaliza aproximadamente a las tres semanas de vida. [24]	Se tomará una segunda muestra a los 15-21 días de vida [24].

ANEXO II DECISIÓN ANTE RESULTADOS OBTENIDOS

SITUACIÓN	DECISIÓN
Muestra escasa. Válida solo para algún análisis	Petición nueva muestra que se tomará de acuerdo a las pautas establecidas
Muestra tomada antes de fecha	Solicitar nueva muestra
Tarjeta sin muestra	Petición nueva muestra que se tomará de acuerdo a las pautas establecidas
Muestra insuficiente. Solo es válida para el análisis de anemia falciforme	Petición nueva muestra que se tomará de acuerdo a las pautas establecidas
Muestra insuficiente para fibrosis quística	Petición nueva muestra a los 21-28 días
Valor analito > punto de corte	Confirmar el resultado → Repetir el análisis por duplicado sobre la misma muestra
Fallo técnico autoanalizadores	Repetir el ensayo por simple
Bajo peso (<1500 g o < 33 semanas de gestación)	Solicitar nueva muestra a los 15 días de vida
Muestra sobresaturada	Solicitar nueva muestra
Muestra sobresaturada para TIR	Solicitar nueva muestra a los 21-28 días de vida
Resultado dudoso	Solicitar nueva muestra de manera urgente
Alimentación parenteral	Si el resultado está alterado, solicitar nueva muestra transcurridas al menos 72 horas de retirada la alimentación parenteral
Transfusión previa a la toma de muestra	<ul style="list-style-type: none"> - Solicitar nueva muestra pasado al menos 72 horas desde la transfusión - Para fibrosis quística solicitar una segunda muestra entre los días 21-28 de vida, siempre y cuando hayan transcurrido 72 horas de la última transfusión - Para la anemia falciforme se tomará una muestra más al menos tres meses tras la transfusión. En el

	caso de que la transfusión haya sido de plasma la muestra inicial es válida para el cribado de anemia falciforme
Muestra tomada antes de fecha	Solicitar nueva muestra
Resultado normal (negativo para las enfermedades objeto de cribado)	Se debe comunicar a la familia del recién nacido en el plazo de 15 días tras su obtención
Probable positivo	Enviar urgente a la Unidad Clínica de Seguimiento



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



**Informe del Comité de Ética de la Investigación del
Instituto de Salud Carlos III acerca de los requisitos
éticos del programa de cribado neonatal de
enfermedades endocrinometabólicas del Sistema
Nacional de Salud**

Madrid, 1 de abril de 2019



Composición del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III:

- Fernando García López (presidente)
- María Concepción Martín Arribas (secretaria)

Vocales:

- Laura Alcázar Fuoli
- Natalia Cal Purriños
- Marta Esteban López
- María del Carmen García Carreras
- Andrés C. García Montero
- Cristina Guijarro Castro
- Victoria Hernando Sebastián
- Luis Lombardía Ferreira
- Estrella Mayoral Rivero
- Pilar Nicolás Jiménez
- Teresa Pàmpol Ros
- Antonio Quesada Navidad
- Ana María Torres Redondo

En esta consulta, Teresa Pàmpol Ros intervino como primera ponente y Fernando García López como segundo ponente.



ÍNDICE

<u>Solicitud al Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III de un informe acerca de los requisitos éticos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas del Sistema Nacional de Salud</u>	24
<u>Elementos para la reflexión ética y consideraciones técnicas relevantes para las cuestiones planteadas</u>	26
<u>Criterios del comité de ética de la investigación</u>	29
<u>1. Consentimiento informado</u>	29
<u>Consideraciones éticas</u>	29
<u>Regulaciones legales</u>	32
<u>Respuesta a las cuestiones 1 y 2</u>	33
<u>2. Almacenamiento de muestras residuales</u>	34
<u>Consideraciones éticas</u>	34
<u>Regulaciones legales</u>	36
<u>Respuesta a las cuestiones 3, 4 y 5</u>	37
<u>3. Detección de la condición de portador sano</u>	40
<u>Consideraciones éticas</u>	40
<u>Regulaciones legales</u>	41
<u>Respuesta a las cuestiones 6 y 7</u>	42

Solicitud al Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III de un informe acerca de los requisitos éticos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas del Sistema Nacional de Salud

Solicitante: Unidad de Programas de Cribado, Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Se solicita el criterio del comité sobre los siguientes aspectos: consentimiento informado, almacenamiento de muestras residuales y detección de la condición de portador sano.

Formulan 7 preguntas concretas:

1. Consentimiento informado

Cuestión 1. ¿Se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para la participación en el programa de cribado neonatal?

Cuestión 2. Si se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño, ¿dicho consentimiento debería obtenerse por escrito o podría ser un consentimiento verbal documentado/registrado (historia clínica, etc.)?

2. Almacenamiento de muestras residuales

Cuestión 3. ¿Se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de muestras residuales?

Cuestión 4. Si se considera necesario solicitar dicho consentimiento, ¿se recogería de forma escrita o verbal?

Cuestión 5. Si se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de las muestras residuales, este consentimiento ¿se recogería siempre o solo en el caso de que se puedan utilizar con fines distintos a los propios del programa de cribado?

3. Detección de la condición de portador sano

Cuestión 6. ¿Se debe informar a los padres o tutores de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del niño a través del programa de cribado?

Cuestión 7. ¿Se debe facilitar a los padres la posibilidad de no ser informados de la situación de portador sano de su hijo?



Documentación aportada

- Documento solicitando el informe (incluye información sobre el concepto de programa de cribado, marco de referencia, descripción del programa y aspectos sobre los que solicita el criterio del comité de ética de la investigación).
- *Documento marco sobre cribado poblacional*. Elaborado por el grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública (2010).
- Informe de la *Asesoría Xurídica da Secretaría Xeral Técnica da Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia* (2018) respecto a las necesidades de consentimiento Informado por escrito para realizaciones analíticas del programa gallego de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en período neonatal.
- Informe de la *Comisión Asesora de Bioética del Principado de Asturias (CABÉPA)* (2014) sobre recomendaciones para el establecimiento de criterios éticos para la organización del cribado neonatal ampliado.
- *Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud para cribado neonatal* (2012).
- *Objetivos y requisitos de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de salud*, elaborado por el grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del sistema de información sobre cribado neonatal (2013).



Elementos para la reflexión ética y consideraciones técnicas relevantes para las cuestiones planteadas

— *El cribado neonatal tiene la consideración de cribado genético*

La introducción en los años 60 del cribado neonatal de una enfermedad genética, la fenilcetonuria, también denominada PKU, representó una nueva e importante conexión entre genética y salud pública. El objetivo 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 a este objetivo, que es la obtención de información relevante para las decisiones reproductivas.

— *Cribado genético versus prueba genética*

El concepto de cribado genético no se refiere a la tecnología empleada, sino al hecho de que la condición objeto del cribado sea genética. Un cribado genético de población está dirigido a identificar condiciones de base genética, con el objetivo de tratarlas (p. ej., cribado neonatal), prevenirlas u obtener información para la elaboración de decisiones reproductivas (p. ej., cribado prenatal de defectos congénitos).

En el marco de un programa de cribado de salud pública, *la prueba analítica de cribado* se practica en un recién nacido asintomático que no ha pedido cuidados médicos, que posee un riesgo desconocido para la enfermedad y que no necesariamente identifica la enfermedad definitivamente. Por ejemplo, el caso del tripsinógeno inmunoreactivo (TIR) para detectar la fibrosis quística, que cuando la prueba es positiva, se puede repetir la prueba y si sigue siendo positiva se requiere una segunda prueba, que puede ser un segundo TIR en una segunda muestra tomada a los 20 días de vida o un panel de mutaciones concretas en el gen CFTR según el algoritmo de cribado, antes de tomar la decisión de enviar al recién nacido a la unidad clínica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Por el contrario, en el marco de la atención individual, una *prueba genética* la prescribe un médico en un individuo que ha pedido cuidados médicos o asesoramiento genético y tiene un riesgo elevado por signos clínicos o historia familiar (diagnosticar una enfermedad, diagnosticar heterocigotos, diagnóstico prenatal, diagnóstico preimplantacional, farmacogenética).



Técnicamente, y de acuerdo con la definición de la Declaración Internacional de los Datos Genéticos Humanos de la UNESCO del año 2003, y de la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, las pruebas genéticas son las pruebas de *citogenética*, *genética molecular* y *genética bioquímica* (esta última comprende el producto génico o proteína que codifica el gen y los metabolitos específicos que sean indicativos de la pérdida de función de un gen). En concreto, según el artículo 3 de la Ley de Investigación Biomédica, el análisis genético es el “*procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado*”. Actualmente, algunas pruebas de cribado entrarían en estas categorías, p. ej., la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías se criban con una electroforesis capilar o cromatografía líquida de alta resolución de hemoglobinas (producto del gen), y los trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos lo hacen mediante perfiles de acilcarnitinas obtenidos mediante espectrometría de masas en tándem (metabolitos específicos indicativos de pérdida de función de un gen). Los tres tipos de pruebas genéticas deben ser prescritas por un profesional competente, con consentimiento informado y vinculadas al consejo genético. En el cribado neonatal implantado como programa de salud pública, por el contrario, no se requiere la prescripción médica individual pero sí el consentimiento informado de los padres o tutores a la invitación a participar efectuada por las autoridades de salud pública, por escrito, o verbal si lo ha autorizado el comité de ética pertinente, así como el consejo genético en los casos detectados con enfermedades mendelianas.

- El cribado neonatal se aplica a una *población vulnerable*, que no puede ejercer su autonomía y requiere protección.
- *Solo una pequeña parte de la población sometida al cribado padece la enfermedad y por lo tanto se beneficiará de la intervención.*

En España acceden anualmente al programa de cribado neonatal alrededor de 400 000 recién nacidos, de ellos en unos 400 se detectará una de las enfermedades objeto del cribado, lo cual significa que para los 390 600 niños restantes no ha representado ningún beneficio. Hay una base de valores cívicos: mutualidad, reciprocidad y solidaridad, que contribuyen a fundamentar el cribado neonatal y no se puede justificar en el mejor



interés del niño en su sentido individual sino haciendo una interpretación colectiva desde una visión de promoción de la salud y salud pública, porque los beneficios para los niños afectados, las familias y la sociedad en su conjunto son muy elevados.

— *La evaluación de los resultados plantea desafíos.*

Puede haber resultados falsos negativos, falsos positivos, resultados de significado incierto, sobrediagnóstico (las enfermedades genéticas son heterogéneas y la penetrancia para un individuo concreto de los genotipos asociados a enfermedad a menudo es incompleta, por lo que el cribado para la mayoría de enfermedades genéticas identificará individuos que estarían bien siempre o durante muchos años si su condición no hubiese sido detectada) y hallazgos incidentales (Identificación de hallazgos clínicos no relacionados con el objetivo del cribado, el ejemplo más conspicuo es la detección de recién nacidos heterocigotos).

— *Es una intervención de salud pública y como toda intervención puede producir daños.*

— *Las muestras de sangre seca de los programas de cribado neonatal tienen múltiples utilidades.*

Las muestras de sangre seca de los programas de cribado neonatal son útiles para analizar pequeñas moléculas (ácidos orgánicos, aminoácidos, acilcarnitinas, medicamentos, hormonas, péptidos, etc.), proteínas (hemoglobinas, citoquinas), nucleótidos (ADN, incluyendo la secuenciación completa del genoma, ARNm, miARN y también ADN y ARN de agentes infecciosos). Son incompatibles con análisis que requieren células intactas o medición de metabolitos perecederos y tienen limitaciones debidas a la inestabilidad de algunos elementos, al grado de secado variable y la exposición a contaminación medioambiental. Las muestras residuales de los programas aún pueden tener interés para el laboratorio (comprobaciones analíticas, desarrollo de nuevas técnicas, etc.), para la salud del niño y para la familia (verificar si el niño tuvo una infección vírica en el periodo neonatal, efectuar nuevas investigaciones en un niño fallecido prematuramente), para la salud pública (agentes infecciosos, exposición a toxinas medioambientales, metales pesados, genética de poblaciones) y para la investigación biomédica en general, principalmente debido a la estabilidad del ADN que contienen y también porque constituyen una muestra poblacional no sesgada.



Criterios del comité de ética de la investigación

Hay muchos aspectos éticos relevantes para los programas de cribado neonatal en relación a los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, equidad y justicia, pero dada la naturaleza de la consulta nos limitaremos a los relativos a las cuestiones concretas planteadas.

1. Consentimiento informado

Cuestión 1. ¿Se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para la participación en el programa de cribado neonatal?

Cuestión 2. Si se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño, ¿dicho consentimiento debería obtenerse por escrito o podría ser un consentimiento verbal documentado/registrado (historia clínica, etc.)?

Consideraciones éticas

La voluntariedad de acceso a las pruebas genéticas y a los cribados genéticos está contemplada en el Protocolo adicional al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, también llamado Convenio de Oviedo, sobre las pruebas genéticas con propósitos sanitarios (2008) —aunque este protocolo adicional no ha sido firmado por España— y en la Ley de Investigación Biomédica (artículos 48 y 54.5). El respeto de la autonomía personal es de capital importancia, se enmarca en el derecho a la libertad y exige el respeto por los criterios, preferencias y acciones de las personas autónomas, y la protección de las personas que no lo son y son por ello vulnerables.

La forma práctica de expresar la autonomía moral es el consentimiento informado otorgado después de recibir la información necesaria para formarse un juicio. Para que el proceso del consentimiento informado sea válido ha de contener 3 elementos: información, comprensión y voluntariedad, y normalmente se expresa por escrito.

Tomando como referencia la realización de las pruebas genéticas en el ámbito asistencial, el documento de consentimiento informado debe contener los siguientes elementos (artículos 47 y 54.6 y 7 de la Ley de Investigación Biomédica): finalidad del análisis genético, lugar de realización de la prueba y destino de la muestra biológica al final del mismo, personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis, advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia, así como de su facultad de tomar una posición en relación con recibir su



comunicación, advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se va a obtener y la conveniencia de que se la transmita y el compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis. La extensión de la hoja informativa suele ser de una página y si el destino final de las muestras incluye futuros usos en investigación, se requiere un consentimiento específico y en hoja aparte. Como con el cribado neonatal la prueba genética se practica en un menor, serán los padres o tutores quienes consientan por representación, actuando en el mejor interés del niño (art. 45 d y 51.2 de la Ley de Investigación Biomédica).

El mero hecho de que en el cribado neonatal se busquen enfermedades genéticas y se empleen pruebas genéticas que buscan información sobre características hereditarias concretas del recién nacido (es decir proporcionan datos genéticos), requiere moralmente y legalmente un consentimiento informado expreso y específico de los padres o tutores, que normalmente se expresa por escrito.

El contexto del cribado neonatal en el recién nacido asintomático como servicio de salud pública es sin embargo distinto de la prescripción de pruebas genéticas en el niño enfermo, por lo que el proceso de información a los padres o tutores y la obtención del consentimiento debe adecuarse a las características propias del programa y contener elementos específicos. El consentimiento informado explícito (por escrito) tiene internacionalmente cada vez una mayor presencia en los programas de cribado neonatal debido al uso de las tecnologías multiplex —que permiten la detección de múltiples analitos en una sola muestra con menor coste económico para cada producto—, a la inclusión en los programas de un número cada vez más elevado de enfermedades con características muy diversas y resultados desiguales de los tratamientos, a la obtención de hallazgos incidentales (estado heterocigoto) y al creciente interés por el uso de las muestras remanentes. En España, el consentimiento informado por escrito también se ha ido implementando, pero no de forma homogénea ni en todas las comunidades autónomas, como se indica en el documento de solicitud del informe al comité.

La obtención del consentimiento informado en un programa de cribado requiere recursos organizativos y planificación. Es muy relevante la información que se ofrece a los padres en la invitación a participar, sobre las enfermedades, las pruebas de cribado, la naturaleza voluntaria de la participación, la posibilidad de hallazgos incidentales, el derecho a ser informado y el derecho a no saber, el derecho a recibir asesoramiento genético, el acceso y custodia de los datos y el destino de las muestras una vez finalizadas las pruebas de cribado.



La información debe ser social y culturalmente sensible y asequible para el público en general, dada la diversidad de nivel cultural en la población. Sería recomendable ofrecer en un portal información ampliada sobre las enfermedades, científicamente válida y contrastada, para los padres que deseen más información. Es asimismo relevante cómo se introduce el conocimiento genético en el campo de la medicina preventiva y social. El hecho de que una enfermedad sea genética tiene implicaciones médicas, psicológicas, familiares y reproductivas y, además de garantizar el acceso al asesoramiento genético, debe facilitarse el acceso a material informativo que aborde este tema de manera apropiada.

El consentimiento escrito es la fórmula exigida para la realización de análisis genéticos en la Ley de Investigación Biomédica (artículo 48.1). Sustituirlo por un consentimiento verbal requiere justificación y la aprobación de un comité de ética. En el caso del cribado neonatal, dado que el programa debe ser revisado y aprobado por un comité de ética (artículo 48.3 de la Ley de Investigación Biomédica), es dicho comité el que deberá autorizar las condiciones para la aplicación de un consentimiento verbal. Serán aspectos clave para ello que las enfermedades incluidas sean tratables, que el programa esté integrado en la práctica pediátrica habitual y que el acceso al programa vaya precedido de una información adecuada.

En cualquier caso, debe cuidarse que la toma del consentimiento no desanime a los padres e induzca un rechazo al programa y el consiguiente aumento de denegaciones del consentimiento, que hasta ahora han sido anecdóticas, a fin de proteger el principio de beneficencia. Un programa de cribado neonatal, por definición, no debería incluir enfermedades no tratables o con beneficios escasos o inciertos, pero si por alguna circunstancia lo hiciera, debería razonarse y justificarse en la información a los padres y el consentimiento debería obtenerse siempre por escrito. Merecen especial consideración los *estudios piloto* que son vitales para evaluar la eficacia y seguridad respecto a la inclusión de nuevas enfermedades a los programas o adoptar nuevas tecnologías. Estos *estudios piloto* únicamente deben llevarse a cabo en laboratorios acreditados y bajo los requisitos éticos de la investigación en seres humanos y específicamente en menores, entre ellos el consentimiento por escrito. En el cribado neonatal, el consentimiento verbal es excepcional pero podría someterse a la consideración del comité de ética, que tendrá en cuenta si se cumplen las siguientes condiciones:

- riesgo mínimo, por ejemplo, en un estudio piloto se entiende por tal que la prueba analítica sea robusta y dé pocos falsos positivos —una prueba analítica con valor positivo predictivo bajo no puede considerarse riesgo mínimo—, riesgo mínimo también es que se proteja la privacidad y confidencialidad y la no



discriminación, y que exista un protocolo de comunicación de resultados por profesionales preparados para reducir el riesgo de información errónea;

- que no afecte de manera adversa los derechos y bienestar de los participantes;
- que la toma del consentimiento escrito sea impracticable debido al elevado número de participantes y por ello suponga un desafío logístico o muy costoso, o que pueda sesgar la muestra y dificultar con ello las conclusiones;
- y que se dé información adicional pertinente a los participantes después de la investigación.

Si el comité de ética ha aprobado el consentimiento informado verbal para el programa, es una medida prudente registrar en la historia clínica el consentimiento o el rechazo porque es una confirmación de que se ha preguntado a los padres o tutores.

Ante un rechazo verbal, dadas las graves consecuencias que podría tener esta decisión para la vida y salud del recién nacido en el caso de que tuviese una de las enfermedades incluidas en el programa, sería conveniente no obstante reafirmarlo por escrito, en un documento redactado *ad hoc* que firmasen los dos progenitores. Esto contribuiría a que los padres reflexionasen de nuevo sobre la decisión y aumentaría la protección legal ante reclamaciones.

Regulaciones legales

La Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, dispone en su capítulo II, Análisis genéticos y tratamiento de datos de carácter personal, artículo 54, Cribado genético, apartado 5, que *“será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en los artículos 4 y 48.3.: “Para acceder a un cribado genético será preciso el consentimiento explícito y por escrito del interesado. El Comité de Ética de la Investigación determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente. En todo caso, cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito”*.

Este redactado cita concretamente al comité de ética de la investigación, pero en el apartado 3 del artículo 54 dice que *“el programa será evaluado por el comité de ética donde se realice”*. Si en el futuro se desarrollase la ley en estos apartados, sería conveniente precisar mejor el tipo de comité. En cualquier caso, es evidente que el espíritu de la ley es que un comité de ética determine cuándo el consentimiento pueda expresarse verbalmente.



Cabría también comentar que en el apartado 6 del artículo 54 se dan indicaciones respecto a la información a la que debe referirse el consentimiento abreviadamente: los objetivos del cribado, su naturaleza voluntaria, información sobre las pruebas, la posibilidad de falsos positivos, los tiempos, las posibilidades de tratamiento, incomodidades, riesgos y sucesos adversos y en el apartado 7 dispone que “[s]erá de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por esta Ley para los análisis genéticos”.

En base a las consideraciones éticas y regulaciones legales anteriormente expuestas, la respuesta a las cuestiones planteadas es la siguiente:

Respuesta a las cuestiones 1 y 2

Consentimiento informado

Cuestión 1. ¿Se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para la participación en el programa de cribado neonatal?

Cuestión 2. Si se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño, ¿dicho consentimiento debería obtenerse por escrito o podría ser un consentimiento verbal documentado/registrado (historia clínica, etc.)?

Efectivamente, es necesario solicitar el consentimiento expreso y específico por escrito; única y excepcionalmente, cuando un comité de ética lo determine, el consentimiento podrá expresarse verbalmente.

Para que un consentimiento sea moralmente válido, la información y la comprensión son elementos fundamentales. La invitación a participar debe ser social y culturalmente sensible y accesible para el público en general e incluir información sobre las enfermedades, las pruebas de cribado, la naturaleza voluntaria de la participación, la posibilidad de hallazgos incidentales, el derecho a ser informado y el derecho a no saber, el derecho a recibir asesoramiento genético, el acceso y custodia de los datos, el destino de las muestras una vez finalizadas las pruebas de cribado y los usos para los que consiente. Si el comité de ética ha aprobado el consentimiento verbal, es una medida prudente registrar en la historia clínica el consentimiento o el rechazo porque es una confirmación de que se ha informado y preguntado a los padres o tutores.

En el caso de que se produzca un rechazo verbal, dadas las graves consecuencias que podría tener esta decisión para la vida y salud del recién nacido en el caso de que tuviese una de las enfermedades incluidas en el programa, sería conveniente no obstante pedirlo por escrito, en un documento redactado *ad hoc* que firmasen los dos



progenitores. Esto contribuiría a que los padres reflexionasen de nuevo sobre la decisión y aumentaría la protección legal ante reclamaciones.

Sería recomendable ofrecer en un portal institucional información ampliada sobre las enfermedades, científicamente válida y contrastada, para los padres que deseen más información. Es asimismo muy relevante cómo se introduce el conocimiento genético en el campo de la medicina preventiva y social.

En cualquier caso debe cuidarse que la toma del consentimiento no desanime a los padres e induzca un rechazo al programa a fin de proteger el principio de beneficencia.

2. Almacenamiento de muestras residuales

Cuestión 3. ¿Se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de muestras residuales?

Cuestión 4. Si se considera necesario solicitar dicho consentimiento ¿se recogería de forma escrita o verbal?

Cuestión 5. Si se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de las muestras residuales, este consentimiento ¿se recogería siempre o solo en el caso de que se puedan utilizar con fines distintos a los propios del programa de cribado?

Consideraciones éticas

El almacenamiento postanalítico de las muestras con propósitos de control de calidad, verificación posterior de un resultado, formación, desarrollo y mejora de la tecnología analítica, es habitual en todos los laboratorios clínicos. En el caso de los programas de cribado neonatal, el grupo de expertos en cribado de la Unión Europea recomienda guardar las muestras residuales por lo menos 5 años con estas finalidades³. En EE. UU., hay autores que recomiendan un mínimo de 3 meses para el almacenamiento de las muestras con resultados negativos del cribado y conservar indefinidamente o durante el tiempo que sean estables los analitos diana los casos positivos, porque son los más valiosos con propósitos de calidad para evaluar la sensibilidad y especificidad de las

³ Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard LJ, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. Eur J Hum Genet 2014;22(1):12-7. doi: 10.1038/ejhg.2013.90.



pruebas⁴. Las muestras con resultados negativos podrían servir para verificar un falso negativo, pero en la práctica es difícil que sea así, por una parte no hay un sistema de vigilancia de los casos falsos negativos y, por otra, la estabilidad de algunos analitos es limitada. En España, como los centros de cribado analizan entre 10 000 y 70 000 muestras anualmente, almacenarlas durante un periodo largo con propósitos de calidad puede ser una carga con beneficios inciertos, por lo que el programa debe estipular este periodo cuidadosamente teniendo en cuenta consideraciones técnicas y logísticas.

Estos propósitos de calidad, al estar directamente relacionados con el programa, no requieren un consentimiento informado específico por escrito, si bien en aras a la transparencia y al respeto por la autonomía de los padres o tutores es conveniente que se informe de ello. Durante este período, el laboratorio debe garantizar la protección de las muestras así como la de los datos sensibles que puedan estar asociados a las mismas.

La retención de las muestras residuales por razones distintas del mantenimiento de unos servicios de alta calidad va más allá de la misión central de los programas. Pero dado que también pueden tener interés para satisfacer futuras necesidades asistenciales del niño y de su familia, para la salud pública y para la investigación biomédica en general, es una práctica frecuente retenerlas durante más tiempo con estos valiosos objetivos. Ponerlas a disposición de investigadores cualificados en instituciones académicas y organismos públicos o privados sin ánimo de lucro es un fin benéfico.

Sin embargo, el almacenamiento de estas muestras más allá del periodo de conservación con finalidades propias del cribado, dirigido a otros propósitos o a su posible cesión a terceros, al tratarse de una actividad distinta del propio cribado neonatal, requiere un consentimiento informado específico y expreso. Para ello debe haber una información específica y separada de la información relativa al cribado neonatal.

Al tratarse de una actividad compleja, en la que el almacenamiento puede tener múltiples finalidades distintas, el consentimiento debería ser por escrito. De ese modo, queda constancia clara de ello. Si hay múltiples finalidades, los padres o tutores deberán consentir por separado cada una de las finalidades.

⁴ Botkin JR, Goldenberg AJ, Rothwell E, Anderson RA, Lewis MH. Retention and research use of residual newborn screening bloodspots. *Pediatrics* 2013;131(1):120-7. doi10.1542/peds.2012-0852.



Mientras sea posible la identificación de una muestra con respecto a una persona, el mecanismo para garantizar el respeto y la protección de la integridad de la persona y del material corporal es el consentimiento informado.

El uso de las muestras residuales del cribado neonatal para la investigación biomédica está sujeto a las consideraciones éticas de la investigación en menores.

Para determinadas investigaciones, las muestras podrían ser usadas anonimizadas irreversiblemente, retirar los identificadores reduce el riesgo de consecuencias adversas y por ejemplo en EE. UU. la investigación con estas muestras podría llevarse a cabo sin revisión por el comité de ética de la investigación institucional. En España, todos los proyectos de investigación en seres humanos, sus muestras o sus datos requieren revisión y aprobación por el comité de ética de la investigación, al margen de que las muestras estén anonimizadas.

En aquellas circunstancias en que fuese adecuado informar de los resultados de la investigación a la familia, deberá trabajarse con muestras identificables. La posibilidad de retornar los resultados clínicamente significativos debe prevalecer a la protección de la privacidad mediante la retirada de los identificadores, ya que hay mecanismos de seguridad suficientes para garantizarla debidamente.

El consentimiento por representación deja de tener validez al alcanzar los 18 años el sujeto fuente, por lo que las muestras deberían destruirse al alcanzar esta edad o bien ofrecer la posibilidad de renovar el consentimiento.

Regulaciones legales

Son relevantes al respecto:

La Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, capítulo III: Utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica y capítulo IV: Biobancos.

El 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.

El Reglamento general de protección de datos, 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.



La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Es conveniente tener en cuenta que, según nuestra legislación, cualquier persona o establecimiento público o privado que tenga almacenada una colección ordenada de muestras procedentes de personas identificadas o identificables “*obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos, en tanto todas o algunas de las muestras se vayan a utilizar también con fines de investigación biomédica*”, deberán inscribirlas en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica dependiente del Instituto de Salud Carlos III, si es que la finalidad del almacenamiento es la investigación como fin principal o secundario (artículo 67 de la Ley de Investigación Biomédica). Por consiguiente, esta obligación no alcanza a los repositorios de muestras almacenadas exclusivamente para la realización de análisis clínicos.

Ello significa que, una vez ha finalizado el periodo estipulado para la retención de las muestras con objetivos de ofrecer un servicio de alta calidad, si las muestras no van a ser destruidas y se quiere seguir reteniéndolas con fines de investigación, estas deben ser transferidas a un biobanco autorizado, para lo cual será necesario haber pedido previamente el consentimiento a los padres o tutores cuando se toma la muestra en el recién nacido. La posibilidad de que el centro de cribado registre las muestras residuales como colección en el Registro Nacional de Biobancos no es viable sin consentimiento previo. También puede haber investigadores que soliciten a los padres o tutores que las muestras residuales se utilicen en proyectos de investigación concretos. En estos casos, los padres o tutores deberán otorgar su consentimiento informado expreso y específico, por escrito, para ese uso en investigación, además de su consentimiento para el cribado neonatal.

Una vez finalizada su función asistencial, las muestras también pueden ser utilizadas en un proyecto de investigación concreto, pero siempre con consentimiento informado por escrito.

Respuesta a las cuestiones 3, 4 y 5

Cuestión 3. ¿Se considera necesario el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de muestras residuales?

Cuestión 4. Si se considera necesario solicitar dicho consentimiento, ¿se recogería de forma escrita o verbal?

Cuestión 5. Si se considera necesario solicitar el consentimiento expreso y específico a los padres o tutores del niño para el almacenamiento de las muestras residuales, ¿este



consentimiento se recogería siempre o solo en el caso de que se puedan utilizar con fines distintos a los propios del programa de cribado?

El almacenamiento postanalítico de las muestras residuales con propósitos directamente relacionados con el programa (control de calidad, verificación posterior de un resultado, formación, desarrollo y mejora de la tecnología analítica) durante un período concreto no requiere un consentimiento informado específico por escrito. Pero en aras de la transparencia y del respeto del principio de autonomía de los padres o tutores, estos deben ser informados de ello, de que serán debidamente custodiadas las muestras y protegidos los datos asociados, que solo accederán a ellos el personal autorizado por el programa y de que una vez finalizado este período las muestras serán destruidas.

Durante dicho periodo y en el caso de que las muestras pudiesen tener interés para satisfacer necesidades asistenciales del niño y de su familia para las cuales la muestra del cribado neonatal fuese imprescindible, podrían cederse bajo petición expresa y específica del médico y con autorización de los padres o tutores por escrito.

El almacenamiento de las muestras residuales durante periodos más largos y su utilización para una actividad distinta del propio cribado neonatal, requiere siempre un consentimiento informado específico y expreso, por escrito (artículo 58.2 de la Ley de Investigación Biomédica). Para ello debe haber una información específica y separada de la información relativa al cribado neonatal (artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica).

Al tratarse de una actividad compleja, en la que el almacenamiento puede tener múltiples finalidades distintas, el consentimiento escrito deja constancia clara de ello. Si hay múltiples finalidades, los padres o tutores deberán consentir por separado cada una de las finalidades (artículo 23 del RD 1716/2011).

Como el consentimiento informado para el almacenamiento debe ser específico y expreso, por escrito, solo tiene sentido hacerlo cuando esté previsto que las muestras residuales se vayan a utilizar con fines distintos a los propios del programa de cribado. Se pueden solicitar consentimientos para proyectos de investigación concretos —que hayan recibido la aprobación correspondiente de un comité de ética de la investigación— o para la incorporación de las muestras a un biobanco de investigación cuando se considere que su función asistencial ya ha finalizado. En estos casos, los consentimientos deben explicar estos fines con claridad.

La posibilidad de utilizar las muestras residuales anonimizadas irreversiblemente en un proyecto de investigación concreto sin obtener un consentimiento informado es una



situación excepcional y requiere revisión y aprobación de un comité de ética de la investigación.

En el caso de que el comité de ética haya autorizado el consentimiento verbal para el programa de cribado neonatal, el consentimiento para utilizar las muestras residuales con fines distintos a los propios del programa de cribado no podrá ser tampoco verbal, sino que deberá ser siempre expreso y específico por escrito.



3. Detección de la condición de portador sano

Cuestión 6. ¿Se debe informar a los padres o tutores de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del niño a través del programa de cribado?

Cuestión 7. ¿Se debe facilitar a los padres la posibilidad de no ser informados de la situación de portador sano de su hijo?

Consideraciones éticas

La información de la detección de heterocigotos en algunas enfermedades, como son la fibrosis quística y la anemia falciforme, es una cuestión controvertida. En el caso de la fibrosis quística, se detectan muy pocos heterocigotos pero la tecnología empleada para el cribado de la anemia falciforme los detecta todos y son mucho más numerosos que los homocigotos, por lo que hay que habilitar las disposiciones necesarias para abordar este tema antes de iniciar el cribado.

Puede haber varias razones en contra de informar: el momento del nacimiento no se considera generalmente bueno para comunicar esta información, ya que no tiene implicaciones para la atención médica inmediata del recién nacido y no le será útil hasta que llegue a la edad reproductiva; no tenemos además la certeza de que esta información será recordada por la familia del niño/a y se le comunicará de forma adecuada y en el momento oportuno; el sujeto de la prueba no ha decidido por sí mismo sobre su práctica ni sobre la transmisión de la información.

Son desventajas adicionales la ansiedad derivada de la información, la posible discriminación y estigma de los portadores, la excesiva medicalización, la promoción del “síndrome del niño vulnerable”, así como la posible detección de paternidad discordante. Sin embargo, la comunicación del estado heterocigoto es relevante por el derecho a los padres a conocer información que han descubierto los proveedores de servicios sanitarios respecto a su hijo/a. Es asimismo relevante para la toma de decisiones reproductivas de los padres (y del niño cuando sea adulto) y aumenta el autocontrol social y psicológico de las familias acerca de la posesión de información genética.

Ocultar la información a los padres es una posición paternalista que les atribuye una incapacidad para el manejo de información sanitaria importante y viola su derecho a la autonomía, por lo cual hay un consenso general en que la información se ha de ofrecer y que no sería ético ocultar el resultado a los padres (los padres tienen derecho a ser informados en los términos que prevé el artículo 5 de la 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).

La decisión de revelar la información a los padres presenta conflictos de valores y, por lo tanto, problemas éticos, que son difíciles de resolver desde la bioética tradicional orientada clínicamente. Por lo cual, es adecuado considerar también el marco específico de la ética de la salud pública, que contempla los imperativos morales asociados con el ejercicio de la autoridad colectiva para perseguir los beneficios de la salud pública y maximizar los beneficios preventivos del programa.

Se ha de dar a los padres la posibilidad de ser informados de cualquier hallazgo inesperado que sea relevante, dentro de los límites de las regulaciones legales, de la protección de los datos individuales y del derecho a la privacidad. Pero, por otra parte, los padres tienen el derecho a no saber y a decidir por lo tanto no conocer, en especial lo referido a información genética. Por ello, se debería informar a los padres o a los tutores antes del cribado de su derecho a no recibir la información e invitarlos a decidir si quieren o no conocer este resultado. La información proporcionada debería constar en la historia clínica del menor. Además, se ha de informar a los padres de todo aquello que pueda redundar en beneficio del menor o de sus otros hijos, sobre quienes los padres tienen atribuido un deber jurídico de cuidado.

La información sobre el estado heterocigoto del niño ha de ir vinculada al asesoramiento genético.

Regulaciones legales

El derecho a la información y el derecho a no saber, así como la vinculación de la información al consejo genético, están recogidos en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (artículos 49 y 55).

La 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, en su Capítulo II, artículo 4, Derecho a la información asistencial, dispone que *“[l]os pacientes tienen derecho a conocer con motivo de cualquier actuación en el ámbito de la salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la ley. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informado”*

El Convenio de Oviedo, en su artículo 10, dispone: *“Toda persona tendrá derecho a conocer toda información obtenida respecto a su salud. No obstante, deberá respetarse la voluntad de una persona a no ser informada”*.



Respuesta a las cuestiones 6 y 7

Cuestión 6. ¿Se debe informar a los padres o tutores de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del niño a través del programa de cribado?

Cuestión 7. ¿Se debe facilitar a los padres la posibilidad de no ser informados de la situación de portador sano de su hijo?

Efectivamente, se debe informar a los padres o tutores de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del niño a través del programa de cribado.

Deberá establecerse el protocolo para la comunicación del resultado de portador sano a los padres y acompañar la información con el consejo genético.

Se debe informar asimismo a los padres de que pueden decidir sobre si quieren conocer o no esta información.

Su asentimiento o rechazo a conocer el estado de portador del recién nacido debe recogerse en el consentimiento escrito para participar en el programa. Si el comité de ética ha autorizado el consentimiento verbal, se deberá anotar el consentimiento o rechazo verbal en la historia clínica del centro maternal y en la ficha del programa.

Como el resultado de portador se obtendrá en el laboratorio cuando el recién nacido ya ha abandonado el centro maternal, si en la ficha del recién nacido consta que los padres o tutores no quieren conocer esta información, no se les podrá comunicar, pero se registrará el resultado en la ficha del programa, en donde se dejará constancia de la voluntad de los padres o tutores de no querer conocer los resultados.