

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 1 de diciembre de 2021
Aceptado: 20 de diciembre de 2021
Publicado: 14 de marzo de 2022

CRIBADO NEONATAL GENÓMICO. PERSPECTIVA DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GENÉTICA HUMANA. PARTE II: ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES (AELS) DE LA INTRODUCCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE SALUD PÚBLICA

Teresa Pàmpols Ros (1,6), Antonio Pérez Aytés (2,6), José Miguel García Sagredo (3,6), Aránzazu Díaz de Bustamante (4,6) e Ignacio Blanco Guillermo (5,6)

- (1) Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona. Barcelona, España.
(2) Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital La Fe. Valencia. España.
(3) Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid). España.
(4) Unidad de Genética. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles (Madrid). España.
(5) Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). España.
(6) Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH). España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

La secuenciación genómica es una tecnología extraordinariamente atractiva, tanto como lo es la idea de poder aplicarla a todos los recién nacidos, estableciendo con ello una etapa de cuidados médicos para toda la vida y acciones preventivas a medida del genoma de cada niño.

En la parte I de este artículo se analizaron las limitaciones y oportunidades que presentan las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS). La parte II relaciona el conocimiento científico con los aspectos éticos, legales y sociales (AELS) de su introducción en un programa de cribado neonatal de salud pública de aplicación universal a población vulnerable y asintomática, que debe ser guiada por los principios fundamentales de "no hacer daño" y de actuar "en el mejor interés del niño".

Para ello se contemplan en primer lugar los principios éticos de la medicina y de la salud pública que rigen el cribado neonatal, a continuación se resumen los principales aspectos de nuestro marco legal al respecto y finalmente en el ámbito social se analizan la influencia del imperativo tecnológico, la de los actores comerciales, los grupos de apoyo de pacientes y por último la perspectiva de los padres y aspectos psicosociales.

Las conclusiones son que en este contexto la secuenciación genómica completa no debe ser implementada como cribado neonatal universal, sin embargo el uso de las NGS podría ser una oportunidad para ampliar los programas incluyendo enfermedades infantiles tratables que no pudiesen ser detectadas con otros métodos. Realizando para ello una aproximación dirigida a enfermedades/genes concretos, a fin de identificar variantes genómicas bien conocidas, altamente penetrantes confiriendo riesgo elevado de enfermedad prevenible o tratable, para la cual el tratamiento deba iniciarse en el periodo neonatal.

Su incorporación al cribado neonatal debería seguir el modelo actual basado en la evidencia, evaluando los datos empíricos, epidemiológicos y clínicos antes de tomar una decisión sobre la inclusión de una enfermedad, así como los beneficios y riesgos (proporcionalidad) y si los beneficios justifican los costes (justicia distributiva), tomando en consideración el consenso público en tanto que las decisiones tienen una carga de valores que concierne a la sociedad en su conjunto.

Palabras clave: Cribado neonatal, Cribado neonatal genómico, Secuenciación del recién nacido, Salud Pública, Salud Pública genómica, Tecnologías de secuenciación masiva, Aspectos éticos, legales y sociales.

ABSTRACT

Genomic newborn screening. Perspective from the Ethics Commission of the Spanish Society for Human Genetics. Part II: Ethical, legal and social issues (ELSIs) of the introduction of next generation sequencing technologies in a public health newborn screening program

Genome sequencing is a very attractive technology as it is also the idea of sequencing children at birth, with the aim to establish medical care and preventive actions during their whole life, tailored to the genome of each newborn.

Part I of this article analyses limitations and opportunities of next generation sequencing technologies (NGS). Part II relates scientific knowledge with ethical, legal and social issues (ELSIs) concerning its application to a newborn screening program. This program is offered universally to a vulnerable and asymptomatic population and must be guided by principles of "do not harm" and to act in the "best interest of child".

With this purpose, this article considers, first of all, ethical principles of bioethics and public health that govern newborn screening. Then it summarizes main issues of our legal framework. And finally, in social context, it analyzes influences of technological imperative, commercial actors and patient's advocacy groups, as well as parent's perspective and psychosocial aspects.

In this context, conclusion is that whole genome sequencing should not be implemented as universal newborn screening. Nevertheless, the use of NGS could be an opportunity to extend these programs, including treatable infantile diseases that cannot be detected with other technologies. That means realizing a directed approach in order to identify well known genomic variants, highly penetrant, that confer a high risk of preventable or treatable diseases for which treatment must begin at the neonatal period.

The implementation of such directed genomic screening should follow current evidence based model for newborn screening. This model shows three features: recognition of the importance of the evaluation of empirical, epidemiological and clinical data before taking the decision to include a disease; evaluation of benefits and risks (proportionality) and evaluation of benefits and costs (distributive justice); and finally, consideration of public consensus, because this kind of decisions have a value that concerns society as a whole.

Key words: Newborn screening, Genomic newborn screening, Newborn sequencing, Public Health, Genomic Public Health, Next generation sequencing technologies, Ethical, legal and social issues.

Cita sugerida: Pàmpols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo I. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte II: Aspectos Éticos, Legales y Sociales (AELS) de la Introducción de las Tecnologías de Secuenciación Masiva (NGS) en un programa de cribado neonatal de Salud Pública. Rev Esp Salud Pública. 2022; 96: 14 de marzo e202203030.

Correspondencia:
Teresa Pàmpols
Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC
Servicio de bioquímica y genética molecular
Hospital Clínico de Barcelona, sede Maternidad
C/ Mejía Lequerica, s/n, edificio Helios III, planta baja
08028 Barcelona, España
tpampols@clinic.cat

INTRODUCCIÓN

Los programas actuales de cribado neonatal siguen los principios éticos de Wilson y Jungner⁽¹⁾, que contemplan como criterios de decisión para incluir trastornos en un programa, su severidad e historia natural, la capacidad de detectarlos en una etapa pre sintomática usando una prueba fiable y aceptable y la disponibilidad de un tratamiento, actuaciones que son realizadas en “*el mejor interés del niño*” que es el foco moral del cribado neonatal. En base a estas premisas el cribado neonatal ha sido reconocido por los *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) entre los diez logros mundiales más importantes de la salud pública⁽²⁾.

Cuando finalizó el Proyecto Genoma Humano en 2003, el *National Health Service* de Reino Unido planteó la idea de que sería posible que todos los recién nacidos pudieran ser secuenciados al nacimiento y obtener un mapa de marcadores genéticos clave o incluso el genoma completo, de manera que podría archivar-se en la historia clínica y establecer una etapa de cuidados médicos para toda la vida y acciones preventivas para manejar riesgos de enfermedades y respuesta a los medicamentos⁽³⁾. Francis Collins, director del *National Institute for Health* (NIH) de EE.UU., manifestó también con entusiasmo en diversas ocasiones que esperaba el día en que todos los recién nacidos fueran secuenciados al nacer con la intención de garantizar unos cuidados de salud predictivos, preventivos y personalizados⁽⁴⁾.

En 2005 un documento conjunto de la *Human Genetics Commission* y el *UK National Screening Committee* estimaba que esta idea probablemente no sería abordable hasta dentro de 20 años y que planteaba importantes aspectos éticos, legales y sociales (AELS) que debían ser considerados antes de su implementación, incluyendo aspectos problemáticos del consentimiento y el bienestar del niño⁽⁵⁾.

En la parte I de este artículo⁽⁶⁾ se ha contemplado cómo, 16 años más tarde, las tecnologías de secuenciación masiva del ADN (NGS) han demostrado su potencial como herramienta diagnóstica y sentado las bases de la medicina genómica, contribuyendo con ello a la fundación de la medicina de precisión, pero también se han puesto de manifiesto sus limitaciones analíticas y biológicas, que los costos de la secuenciación a menudo han sido subestimados y que la gestión, almacenamiento y protección del diluvio de datos que generan constituyen un desafío importante. El artículo concluye que, en el estado actual de conocimientos, ni la secuenciación genómica completa ni la de paneles de genes extensos debe ser implementada como cribado neonatal universal, y que la secuenciación genómica no debe sustituir a los programas establecidos con los métodos de cribado actuales. El uso de las NGS puede ser, en cambio, una oportunidad para ampliar dichos programas incluyendo enfermedades infantiles tratables que no puedan ser detectadas con otros métodos, y ha demostrado su utilidad como segunda prueba para la mejor clasificación y manejo de los recién nacidos que son encontrados positivos en los cribados actuales.

También se ha puesto de manifiesto, que la primitiva idea de secuenciar al recién nacido y guardar la secuencia a lo largo de su vida para ir la reinterpretando quizás no tenga mucho sentido, dado que emergen continuamente nuevas mejoras tecnológicas en el área de la secuenciación que proporcionan datos mejores y más precisos a costes cada vez más bajos, por lo que sería más eficiente y menos costoso volver a secuenciar el ADN de la persona cuando fuese relevante que custodiar durante años una secuencia obtenida al nacimiento. En el contexto de los menores, el respeto por la privacidad, el derecho a no saber y la autonomía para dar su consentimiento cuando se alcance la edad legal sugieren además que es prematuro almacenar la secuencia para futuros reanálisis⁽⁷⁾.

La idea de secuenciar el genoma al nacimiento no ha perdido sin embargo su atractivo, y en noviembre de 2019 Matt Hancock, secretario de estado de salud y asistencia social del Reino Unido, anunció un plan piloto de tres años para secuenciar el genoma de 20.000 recién nacidos, prometiendo que esta revolución genómica jugaría un importante papel al garantizar que cada niño recibiría cuidados de salud predictivos, preventivos y personalizados⁽⁸⁾. Inmediatamente, el comité ejecutivo de la *British Society for Genetic Medicine* (BSGM)⁽⁹⁾ publicó un comunicado apoyando el uso de la secuenciación genómica como herramienta diagnóstica en niños con problemas clínicos de base genética, como ya se está haciendo, puesto que el diagnóstico precoz puede salvar vidas, pero advertía que el código genético de un recién nacido sano solo raramente predice con precisión futuras enfermedades, ya que para que se manifiesten suelen ser necesarios otros factores además del fondo genético, y llamaba la atención acerca de que esta aventura requería una consulta pública, sobre los aspectos éticos y sociales y el cumplimiento de los criterios establecidos por el *National Screening Committee*, incluyendo información sobre coste efectividad, impacto en el niño y la familia, criterios para el almacenamiento y manejo de los datos y las muestras e impacto en el sistema sanitario. Bioeticistas de EE.UU., reaccionaron también a este anuncio en el mismo sentido, observando que, si la secuenciación se plantea en el ámbito de los cuidados de salud del recién nacido, más que a secuenciar el genoma entero, estas poderosas tecnologías deben enfocarse a buscar variantes genéticas concretas, bien conocidas y clínicamente útiles de manera que se atiendan a las necesidades de los niños, las familias y la sociedad⁽¹⁰⁾. La disponibilidad de una tecnología tan potente y atractiva no es suficiente justificación para aplicarla, especialmente a población vulnerable, asintomática y de riesgo bajo, siendo el mejor interés del niño el que debe guiar la toma de decisiones⁽¹¹⁾.

La traslación efectiva y responsable de la ciencia genómica a la prevención de las enfermedades y promoción de la salud o salud pública genómica está contribuyendo a que emerja una “*salud pública de precisión*”, que más allá de la genómica implicará la cuidadosa evaluación de la interacción de determinantes de salud biológicos y ambientales/sociales. La salud pública genómica podría contemplar el cribado poblacional en adultos de determinados cánceres y enfermedades cardíacas, el cribado neonatal de enfermedades raras tratables y el papel de la genómica de patógenos en el control y prevención de enfermedades infecciosas⁽¹²⁾.

Los programas de cribado neonatal son una actuación enmarcada en una estrategia global de salud pública y a la vez una prestación sanitaria dirigida a población pediátrica, por ello es tan importante la consideración de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS) que se exponen a continuación.

ASPECTOS ÉTICOS

Antes de analizar los aspectos éticos, cabe recordar que la definición clásica de cribado de población es la de una actuación de salud pública que consiste en la aplicación organizada de una prueba o encuesta para identificar, entre personas que no han buscado atención médica a causa de síntomas de un trastorno específico, aquellos individuos con riesgo suficiente para padecerlo a fin de que puedan beneficiarse de nuevas evaluaciones o intervenciones preventivas directas⁽¹³⁾. El cribado poblacional mediante la tecnología de secuenciación del ADN es una aproximación tecnológica basada en la identificación de variantes del ADN en individuos asintomáticos no seleccionados para predecir riesgo latente de enfermedad⁽¹⁴⁾. Llegados a este punto, y a fin de evitar confusiones, conviene recordar que el concepto de cribado poblacional genético no se refiere a la tecnología

empleada sino al hecho de que la condición objeto del cribado sea genética, por lo que los programas actuales que emplean tecnologías de detección de metabolitos ya tienen las consideraciones éticas y legales de cribado genético, porque están dirigidos a la identificación pre sintomática de trastornos genéticos congénitos tratables cuidadosamente seleccionados, a fin de que una intervención médica inmediata en los niños que son encontrados positivos, reduzca la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas. El hecho de que una enfermedad sea genética tiene implicaciones médicas, psicológicas, familiares y reproductivas, debido a ello un cribado genético, siempre incluye el elemento secundario al objetivo primario de prevenir y tratar, de proporcionar información de utilidad para la familia, de ahí su necesaria vinculación al asesoramiento genético.

Dichos programas se aplican a población vulnerable que no puede ejercer su autonomía y requiere protección, y se rigen por los principios de la ética biomédica y de la salud pública, para actuar en el mejor interés del niño, buscando un balance positivo de beneficios y riesgos, siguiendo un modelo basado en la evidencia y contemplando los principios, relevantes y ampliamente reconocidos para los cribados genéticos, de proporcionalidad, respeto hacia las personas y equidad.

En el contexto de la práctica clínica y la investigación, generalmente se da prioridad a la autonomía individual (o respeto por las personas, del cual emanan la privacidad y confidencialidad), junto con la no maleficencia, la beneficencia y la justicia, lo que se ha venido a llamar los cuatro principios de la bioética. Sin embargo, la salud pública además de centrarse en el respeto por las personas, lo hace también en el bien común, y en la equidad.

El objetivo de la salud pública es mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones

contempladas como colectividades, generalmente mediante intervenciones comunitarias, más que individuales. Por lo tanto, en el caso de los programas de cribado neonatal habría que considerar, además de los cuatro principios de la bioética, los que son específicos de la ética de salud pública: la maximización de la salud de la población (el utilitarismo), la eficiencia, la proporcionalidad y la transparencia. El respeto hacia las personas que no pueden decidir por sí mismas, como sucede con los recién nacidos, supone que sean los estados/gobiernos/autoridades sanitarias quienes tengan la obligación de protegerlos y promover sus intereses a largo plazo en el campo de la salud. Habitualmente, habrá más necesidades sanitarias que recursos para satisfacerlas, por lo cual existe un deber moral de usar los escasos recursos de salud de acuerdo con el principio de eficiencia, es decir conseguir los mayores resultados de salud para el mayor número de personas, lo cual demanda tomar decisiones basadas en la evidencia y la adecuada relación de costes-beneficios, que son materias complejas. Cuando el cribado se ofrece en el contexto de los cuidados financiados con recursos colectivos, debe justificarse en términos de justicia distributiva, el principio aplicado al bien común que establece un reparto proporcional y un uso adecuado de recursos. El principio de proporcionalidad demanda sopesar y equilibrar el bienestar y la libertad individual respecto a los beneficios colectivos de la salud pública a fin de que la intervención se realice de forma proporcionada, también se ha definido como el principio según el cual los riesgos de una actuación sanitaria no deberían ser superiores a los beneficios de dicha actuación.

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

neonatal se han tratado en profundidad en la referencia⁽¹⁵⁾, en la que se han relacionado las recomendaciones éticas con los principios que las sustentan y se han analizado los conflictos éticos en cuestiones como la participación obligatoria o voluntaria, el consentimiento informado escrito o verbal, el manejo de los hallazgos incidentales que no son objetivo del programa como la detección del estado heterocigoto en el recién nacido y el almacenamiento de las muestras remanentes y de los datos para usos futuros en investigación.

El cribado neonatal genómico se rige por estos principios éticos y se enfrenta a los mismos conflictos, pero el uso de las NGS de forma extensiva, podría amplificar algunos de ellos por su propia naturaleza y por el aluvión de información que genera, la mayoría de ella con poca utilidad clínica, más un número elevado de resultados incidentales, así como por la posibilidad de detectar muchas enfermedades genéticas para las que aún no se ha desarrollado un tratamiento o que aparecen en la edad adulta. Se ha señalado al respecto, la necesidad de un consentimiento informado robusto acompañado de un adecuado asesoramiento genético pre cribado; la consideración de aspectos psicosociales específicos incluyendo la educación de los padres, los profesionales y la sociedad; los desafíos relacionados con el retorno de resultados incidentales o no relacionados con el objetivo y las garantías de protección de la privacidad mediante medidas que protejan adecuadamente la confidencialidad, seguridad, estabilidad y accesibilidad a los datos genómicos. La implementación de las tecnologías genómicas podría utilizarse para mejorar la calidad del cribado neonatal, pero adoptada de forma prematura y compulsiva podría comportar riesgos para los recién nacidos y comprometer el futuro de los programas^(16,17,18,19,20,21).

La necesidad de proteger los datos genéticos o genómicos y, al mismo tiempo, hacerlos

manejables y accesibles para la investigación solidaria con fines médicos promoviendo el bien común, ha generado una gran cantidad de documentos y declaraciones y ha hecho emerger nuevas tendencias éticas, como la reciprocidad, mutualidad, ciudadanía y universalidad^(22, 23). El Comité de Bioética asesor del presidente de los EE.UU., dedicó un documento específico a la privacidad y el progreso en la secuenciación genómica, remarcando la observancia de los siguientes principios: Protección de la privacidad, respeto por las personas, beneficencia pública (minimizando daños personales y compartiendo datos con clínicos e investigadores), libertad intelectual y responsabilidad, deliberación democrática, justicia e imparcialidad (canalizando los beneficios a todos los que potencialmente puedan beneficiarse y asegurando que los riesgos no recaigan de manera desproporcionada en individuos vulnerables)⁽²⁴⁾. La necesidad de recurrir a la genómica computacional en la nube ha planteado también aspectos éticos y legales a considerar, siendo puntos clave: el control de datos, preservación, retirada, seguridad, confidencialidad y transferencia, y cadena de responsabilidades para preservar la confidencialidad e integridad⁽²⁵⁾.

De las consideraciones éticas y de política de salud pública han derivado una serie de declaraciones y documentos de posicionamiento de organismos internacionales, como el de la *Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team*⁽²⁶⁾ y el derivado de la colaboración entre la *European Society of Human Genetics*; la *P3G International Pediatric Platform*; la *Human Genome Organization* y la *PHG Foundation*⁽⁷⁾, conteniendo recomendaciones y conclusiones relevantes que se han detallado respectivamente en las **tablas 1a** y **1b**. Ambos documentos recomiendan que por el momento, y hasta donde sea posible, los métodos empleados minimicen los hallazgos incidentales, remarcan la importancia de las aproximaciones dirigidas a

Tabla 1a

Consideraciones y recomendaciones éticas y de política de Salud Pública de organismos internacionales acerca del cribado neonatal genómico: *The global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team (Canadá)*⁽²⁶⁾.

La interpretación de resultados requiere conocimiento extensivo de todas las variantes benignas, así como de las patogénicas para cada gen incluido en el cribado. Por lo tanto, deben estar disponibles en una base de accesibilidad pública todas las frecuencias de los alelos población-específicos para cada gen.

El cribado neonatal genómico universal financiado con fondos públicos debe limitarse a enfermedades que puedan ser diagnosticadas en el período neonatal y ser efectivamente tratadas o prevenidas en la infancia.

Si se introduce el cribado neonatal genómico, debe ser ofrecido únicamente como parte de un programa integrado de salud pública que incluya pruebas confirmatorias, intervenciones terapéuticas, seguimiento clínico, consejo genético, garantía de calidad, educación del público y profesionales, gobernanza y supervisión.

El cribado neonatal genómico solo debe ser considerado como una adición a los programas con los métodos de cribado actuales.

El cribado neonatal actual no debe ser reemplazado por la NGS u otros métodos genómicos para cualquiera de las enfermedades a menos que se haya demostrado que la tecnología genómica tiene igual o mayor sensibilidad y especificidad para cada enfermedad.

En el momento actual, nuestra comprensión y capacidad de interpretación de las variantes genómicas no justifica el uso de la secuenciación genómica completa ni de paneles extensos de genes en el cribado poblacional neonatal. Se necesita investigación para demostrar la utilidad clínica y coste efectividad de la secuenciación genómica masiva y resolver cuestiones éticas y de salud pública sustantivas antes de implementarlo en una jurisdicción.

la determinación de variantes causales asociadas a un riesgo elevado para enfermedades prevenibles y tratables, cuyo tratamiento deba iniciarse en el período neonatal o en la primera infancia, así como el uso responsable de las NGS, sin guiarse por el imperativo tecnológico si no por su potencial en salud pública.

Merece también atención la declaración del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* de que cualquier cribado de población basado en la secuenciación del ADN debe adherirse a los criterios establecidos por Wilson y Jungner hace más de 50 años⁽¹⁴⁾ que introducen criterios de decisión y de buena práctica y ofrecen pautas que son coherentes con el respeto a los principios de la bioética en la práctica médica y en la salud pública, especialmente con los de beneficencia, no maleficencia,

maximización de la salud y eficiencia. Los principios de Wilson y Jungner han ido revisándose a lo largo de estos 50 años, no tanto cuestionando su valor, que sigue siendo universalmente aceptado, como para buscar métodos objetivos complementarios para aplicarlos introduciendo precisiones y criterios adicionales para facilitar la toma de decisiones⁽¹⁵⁾. En la *tabla 2* se interpretan los criterios de Wilson y Jungner en el contexto de un cribado de salud pública basado en el ADN⁽¹⁴⁾. Los autores plantean que un resultado positivo en el cribado mediante esta tecnología no equivale necesariamente a un diagnóstico de un problema de salud, nuestra comprensión del rango de problemas clínicos asociados a un riesgo genético se basa principalmente en el conocimiento de los casos identificados mediante pruebas genéticas en individuos sintomáticos, pero con

Tabla 1b

Consideraciones y recomendaciones éticas y de política de Salud Pública de organismos internacionales acerca del cribado neonatal genómico: *European Society of Human Genetics; The P3G International Pediatric Platform; The Human Genome Organization and the PHG Foundation*⁽⁷⁾.

Objetivo: El objetivo primario debe ser la identificación de variantes altamente penetrantes que confieren un riesgo elevado de enfermedad prevenible o tratable, para la cual el tratamiento debe iniciarse en el periodo neonatal. Se recomienda una aproximación de forma dirigida o diana a fin de identificar y tratar los recién nacido asintomáticos para enfermedades concretas.

Evidencia: Las evidencias robustas son un prerrequisito para un cribado neonatal responsable y efectivo. Ello requiere una comprensión de la presencia de las variantes en la población, conocer la sensibilidad y especificidad de la prueba, la identificación de acciones terapéuticas y preventivas, el cálculo de costos de vidas salvadas y calidad de vida ganados, impacto potencial en las familias y aceptabilidad por el público.

Costos: Incluirán los de infraestructura y recursos humanos para garantizar la monitorización, educación, asesoramiento genético, intervenciones y almacenamiento. Deben emprenderse los estudios apropiados para obtener un cuadro realista de todos los costos como parte de un programa de salud pública incluyendo los costos diagnósticos, así como los costos de no implementar la secuenciación y los costos de oportunidad.

Compromiso: Debe establecerse un dialogo abierto acerca de los beneficios médicos y sociales esperados con todos los agentes implicados incluyendo representantes de pacientes y público en general porque la percepción de daños y beneficios puede ser muy diversa. Los gobiernos deben comprometerse a establecer políticas sólidas para guiar la integración de la secuenciación genómica en el cribado neonatal y la toma de decisiones en relación a las enfermedades para las cuales puede ser ofrecido el cribado.

Información a los padres: Se han de desarrollar nuevos modelos de información a los padres incluyendo la posibilidad de hallar resultados no solicitados y el potencial almacenamiento y usos en investigación de las muestras y datos.

Educación de los profesionales y público: Incluirá el desarrollo de programas de educación para aumentar la comprensión del público de la genómica y el cribado neonatal, sus beneficios y limitaciones.

Usos futuros más allá del cribado neonatal: El almacenamiento de la secuencia genómica completa o de grandes volúmenes de información de secuencias de los recién nacidos con propósitos de salud es prematuro en la actualidad. Los poderes públicos deben considerar los usos para mejorar la salud pública y la investigación pero también su potencial para identificar individuos y sus familiares relacionados.

Hallazgos no solicitados o incidentales: Una aproximación dirigida limitaría su número, pero los hallazgos incidentales indicativos de serios problemas de salud para el niño deben ser comunicados a los padres si hay medidas preventivas o terapéuticas durante la infancia. La información sobre el estado de portador puede ser relevante para los padres para la elección de opciones reproductivas y puede ser ofrecida. También puede ofrecerse información a los padres respecto a hallazgos incidentales severos y clínicamente accionables para su propia salud.

el cribado de población asintomática, encontraremos individuos con un rango diverso de problemas clínicos particularmente en el rango benigno del espectro, habrá que alcanzar un consenso sobre la clasificación clínica y manejo de estos pacientes positivos de riesgo genómico en el cribado pero sin evidencia de problemas

de salud asociados (riesgo de baja penetrancia). El conocimiento previo de la penetrancia y expresividad de las variantes es muy relevante en relación a los principios éticos de no maleficencia y beneficencia. Los autores recomiendan finalmente el reanálisis periódico de las variantes usando información actualizada, la reevaluación

Tabla 2
Criterios de Wilson y Jungner en el contexto de un cribado de Salud Pública basado en el ADN.

Los criterios para el cribado basado en el ADN en un contexto de salud poblacional proceden de la declaración del *American College of Medical Genetics and Genomics*⁽¹⁴⁾ de que cualquier cribado basado en la tecnología del ADN debe adherirse a los criterios establecidos por Wilson y Jungner y la OMS en 1968⁽¹⁾. La publicación ejemplifica un cribado poblacional de riesgo de cáncer hereditario de mama y ovario, síndrome de Lynch e hipercolesterolemia familiar, pero las consideraciones son genéricas para cualquier cribado poblacional basado en el ADN.

Criterios de Wilson y Jungner	Criterios en el cribado basado en ADN y un contexto de salud poblacional
1. La enfermedad debe constituir un problema de salud importante.	El cribado debe enfocarse a la identificación de riesgo genómico para problemas de salud importantes.
2. Debe haber un tratamiento aceptado por los pacientes con la enfermedad reconocida.	Las opciones para acciones basadas en la evidencia deben ser comunicadas al paciente en el que se identifica el riesgo genómico.
3. Deben estar disponibles las facilidades para el diagnóstico y tratamiento.	Las estrategias de implementación clínica deben estar apunto y disponibles para cualquiera identificado como teniendo riesgo genómico.
4. Debe haber una etapa latente o sintomática precoz reconocible.	El cribado debe ser capaz de identificar individuos con riesgo durante las etapas presintomática y sintomática precoz.
5. Debe haber un prueba o examen adecuada.	La estrategia basada en el ADN debe constituir una mejora sobre las estrategias existentes para la identificación y reducción de riesgo.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.	Las aplicaciones del cribado deben estar disponibles para todos, pero la participación individual debe ser opcional.
7. La historia natural, incluyendo el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente comprendida.	Debe comprenderse con anticipación la penetrancia y expresividad en base a datos obtenidos en población comparable.
8. Debe haber una política consensuada sobre cómo tratar a los pacientes.	Debe existir un consenso sobre la clasificación clínica y manejo de los pacientes que sean positivos para el riesgo genómico pero presenten ausencia de problemas clínicos asociados (ej. Riesgo no penetrante).
9. El costo de encontrar un caso (incluyendo diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrado en relación a los posibles gastos en cuidados médicos en su conjunto.	Deben emprenderse los análisis económicos apropiados para comprender los costos y beneficios programáticos.
10. El hallazgo de casos debe ser un proceso continuo en el tiempo y no un proyecto único (hallazgo de casos significa casos encontrados de niños que van a ser tratados, en contraposición a un estudio epidemiológico que busca encontrar datos de incidencia, prevalencia e información sobre la historia natural y que el cribado debe ser continuado y no una acción puntual en el tiempo).	Debe haber planes para: - Reanálisis periódico de variantes de ADN en base a información actualizada - Reevaluación clínica periódica de individuos con riesgo no penetrante

clínica periódica de los individuos con riesgo no penetrante y la de la efectividad de las estrategias que apoyan la implementación del cribado y subsiguiente manejo clínico.

Tanto en el contexto internacional como en el europeo^(27,28) y en las recomendaciones respecto al uso potencial de las NGS en el cribado neonatal que han hecho diversos países, como el Reino Unido^(29,5), Holanda^(19,30), Italia⁽³¹⁾ y EE.UU.^(16,32), emerge un consenso prácticamente uniforme de que, en el estado actual de nuestros conocimientos, no está justificado el uso de la secuenciación genómica completa en los programas de cribado neonatal, pero también hay consenso en que el tema debe ser objeto de actualizaciones en el futuro. Los autores de la referencia⁽²¹⁾ concluyen en su revisión de estos escenarios que posiblemente

haya llegado el momento de que organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) y la *International Newborn Screening Organization* articulen un conjunto mínimo de criterios o principios sólidos para guiar la implantación de las NGS en los programas de cribado neonatal.

El *Ethical and Political Advisory Board* que revisó los proyectos de investigación financiados por el consorcio *Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* (NSIGHT) abordados en la Parte I de este artículo, elaboró unas recomendaciones⁽³³⁾ que se han resumido en la **tabla 3** (ver informe completo sobre dichos proyectos del *Hastings Centre-*

Tabla 3
Resumen de las recomendaciones del *Ethics and Policy Advisory Board* del *Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* (NSIGHT)^(33,34).

Secuenciación completa del genoma.	No debe ser implementado como cribado neonatal universal. Puede tener como consecuencia la revelación de datos genéticos de significado incierto o desconocido y que no sean clínicamente accionables, generando estrés innecesario y consumiendo recursos para su seguimiento. El elevado coste estresaría los programas nacionales y socavaría su efectividad.
Secuenciación genómica dirigida integrada en los programas de cribado neonatal.	La integración de la secuenciación genómica dirigida en los programas de cribado neonatal sería apropiada si fuese el mejor método para identificar determinadas enfermedades que cumpliesen los criterios actualmente establecidos, si hay financiación disponible para ello y se dispone de tratamientos efectivos.
	La secuenciación dirigida también es apropiada para confirmar un diagnóstico y proporcionar información a continuación de un resultado positivo inicial.
Secuenciación genómica completa o dirigida para ayudar en el diagnóstico de niños sintomáticos.	La secuenciación genómica completa o dirigida puede ser empleada para el diagnóstico de niños con síntomas clínicos, acelerando el proceso y dando información útil para el manejo clínico.
Secuenciación genómica en el recién nacido ofrecido por las compañías DTC (de acceso directo por los consumidores).	Los profesionales de la salud deben desaconsejar a los padres acceder a las compañías DTC para el diagnóstico y cribado neonatal genómicos. El uso de estas pruebas en menores fuera del entorno clínico, está en conflicto con las guías clínicas y de buena práctica profesional.

Ethics Research Institute⁽³⁴⁾). Las conclusiones contemplan tres contextos: clínico, salud pública y pruebas de acceso directo por los consumidores o DTC. El documento es muy crítico con esta oferta comercial de la secuenciación con fines diagnósticos y de cribado en el recién nacido, aconseja a los padres que no las usen y a los profesionales que recomienden a los padres en contra de estos servicios de acceso directo, incluso les aconseja que rehúsen tener los folletos informativos en la sala de espera. La junta directiva de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y su Comisión de ética han hecho pública su perspectiva sobre las pruebas genéticas DTC que desafían los estándares éticos y profesionales⁽³⁵⁾. Abordaremos este tema en relación al cribado neonatal en el punto 2 sobre Actores comerciales del apartado Aspectos sociales.

El *Nuffield Council on Bioethics* ha publicado así mismo una nota, reconociendo el potencial de la secuenciación genómica para mejorar los cuidados y tratamiento de niños severamente enfermos, pero concluía que los conocimientos actuales no justificaban el uso de la secuenciación genómica no dirigida en el recién nacido sano y que ésta debía ser limitada a variantes confirmadas con elevado riesgo de enfermedades específicas que pudiesen ser efectivamente tratadas y prevenidas. Usar la secuenciación genómica de manera oportunista para buscar un amplio rango de trastornos en niños sanos se considera inaceptable por la comunidad de genetistas. Llamaba también la atención para requerir la consideración pública, acerca del almacenamiento, acceso y usos de los datos genómicos⁽³⁶⁾.

ASPECTOS LEGALES

El cribado neonatal actual, de enfermedades endocrino metabólicas, es un cribado genético, una actuación enmarcada en una estrategia global de salud pública y a la vez una prestación sanitaria regulada específicamente en nuestra

legislación. Su implantación se realiza por las autoridades sanitarias estatales y autonómicas bajo criterios de eficacia, eficiencia y calidad, siendo imprescindible la adopción de medidas que garanticen los derechos de los participantes, la transparencia y la voluntariedad, exigencias que vienen reforzadas por el hecho de ser un cribado dirigido a población pediátrica y un cribado genético, por lo cual se requiere la evaluación de un comité de ética como requerimiento previo a su autorización, véase la publicación⁽³⁷⁾ en la que se ha revisado recientemente el anclaje normativo del cribado neonatal.

Las implicaciones jurídicas planteadas por la NGS no son completamente nuevas en relación a las que ya se suscitaron cuando irrumpió la genética y la genómica en el ámbito biomédico, de manera que ya están específicamente reguladas las pruebas genéticas (incluyendo su realización en menores) y los cribados genéticos, el manejo de los hallazgos incidentales o información no esperada y el tratamiento y protección de datos genéticos/genómicos.

De cara a una reflexión sobre el cribado neonatal genómico puede ser útil considerar, aunque sea brevemente:

- i) Cómo define nuestra legislación el cribado genético.
- ii) Las consideraciones sobre pruebas genéticas en menores.
- iii) La protección de datos genéticos/genómicos.
- iv) El derecho de acceso a la secuencia en bruto (sin interpretar) del genoma o exoma.

1. Cribado genético: La *Ley de 14/2007 de Investigación biomédica de 3 de julio* (LIB)⁽³⁸⁾, que regula las pruebas genéticas y los cribados genéticos con cualquier finalidad incluida la diagnóstica, define análisis genético

como “*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 sean indicativo ante todo de un cambio genético determinado*” (definición basada en la de la UNESCO. Artículo 2xii⁽³⁹⁾) y como cribado genético el “*dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes*”(art.3g), entre otras disposiciones relevantes, establece la integración del programa en el Sistema de Salud; la naturaleza voluntaria de la participación y el requerimiento de consentimiento; el deber de garantizar la calidad de la prueba de cribado, de las pruebas diagnósticas, del tratamiento y del seguimiento, estableciendo indicadores para el seguimiento del programa completo; contempla el derecho a conocer la información y el derecho a no saber; la obligación de revelar resultados con relevancia significativa para la salud; aplica las mismas reglas establecidas para las pruebas genéticas a la pruebas de cribado, incluyendo la disponibilidad de consejo genético, y establece que el programa debe ser evaluado por un Comité de Ética.

2. Pruebas genéticas en menores: En línea con la *Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos*⁽³⁹⁾ y el protocolo al *Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa*, relativo a los análisis genéticos con propósitos de Salud⁽⁴⁰⁾, la *Orden SSI/2065/2014*⁽⁴¹⁾ dispone que, en el caso de menores, el estudio genético presintomático de enfermedades que aparecen en la edad adulta se deberá diferir hasta que la persona tenga la madurez y competencia necesaria para comprender la naturaleza e implicaciones de su decisión, salvo que existan medidas preventivas eficaces

aplicables en la infancia. Y también que, en enfermedades que aparecen en la infancia y que pueden ser prevenidas o tratadas adecuadamente se deberá realizar lo más cercano posible a la fecha en la que se deben iniciar dichas medidas preventivas y/o terapéuticas. En el caso de menores, el estudio genético de portadores no se realizará hasta que el menor alcance la madurez y competencia necesarias para comprender la naturaleza de su decisión y sus implicaciones y sea, a su vez, capaz de dar su consentimiento. Por otra parte, la técnica se debería limitar a la adecuada para detectar la condición objeto del cribado: la secuenciación genómica completa, si no estuviera científicamente justificada en el caso concreto, podría considerarse contraria al principio de minimización de datos, que cobra mucha relevancia en este contexto y puede suscitar nuevos problemas relacionados con información no esperada^(37,42).

La secuenciación genómica completa que detecta enfermedades de aparición en la edad adulta y enfermedades para las que no se dispone de tratamientos o medidas preventivas no tendría cabida en el marco legal actual para el programa de cribado neonatal, la secuenciación genómica dirigida a detectar enfermedades tratables bien conocidas, que requieren una intervención médica inmediata para evitar daños irreversibles y para las cuales se dispone de un tratamiento efectivo, sería en cambio adecuada siempre que cumplieran los requisitos técnicos y éticos que se exigen para incluir una enfermedad en dicho programa.

3. Protección de datos genéticos/genómicos: La obtención, conservación, almacenamiento, utilización y cesión de datos genéticos está regulada en nuestro ordenamiento jurídico de manera específica y detallada en la LIB⁽³⁸⁾ y en el *Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de biobancos*⁽⁴³⁾.

Respecto a la protección de datos, el art. 45 de la LIB dispone que “se garantizará el derecho a la intimidad, y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal”; “los datos genéticos no podrán ser utilizados con fines comerciales” y “los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos a esta Ley”. En lo no previsto en estas disposiciones se aplica la legislación sobre protección de datos y sobre derechos de los pacientes y documentación clínica^(37,42).

Como reflexión, cabe considerar que la información que proporcionan las pruebas genéticas/genómicas es privada y compleja, puede ser diagnóstica, predictiva, identificativa, concierne al entorno familiar y a veces comunitario, y podría ser usada con fines de discriminación o estigmatización. Todos estos argumentos están en la raíz del llamado excepcionalismo genético que ha llevado a enfatizar diferencias entre la información genética y otros tipos de información sanitaria y la promoción de regulaciones legales protectoras específicas, sin embargo, dichos argumentos podrían también aplicarse a información sanitaria igualmente privada y sensible. Por estas y otras razones se ha argumentado que no debe haber un régimen legal distinto para regular el uso de los datos genéticos por separado del resto de información sanitaria y regular de forma más coherente las complejas cuestiones que suscita la genética pero que no son específicas de la genética⁽⁴⁴⁾. En otro texto⁽⁴⁵⁾ se reflexiona sobre estos aspectos y se comparan las normativas respecto a la protección de la información genética en el contexto internacional y el tipo de aproximación que disponen los estados, tratarlos como: información personal, información sensible, información médica e información genética. Respecto a España, cita la *Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos personales*⁽⁴⁶⁾, dado que la publicación es de 2004 no incluye la LIB ni las actualizaciones del

Reglamento General de Protección de Datos, el 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⁽⁴⁷⁾ y la *Ley orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales*⁽⁴⁸⁾. Como documento de consulta sobre la gestión de datos genómicos, ver el texto del Grupo de trabajo en gestión de datos genómicos⁽⁴²⁾ y sobre las implicaciones legales de la gestión de datos genéticos en general, el trabajo editado por la Oficina del DPD-Fundació TIC SALUT SOCIAL⁽⁴⁹⁾. La Agencia Española de Protección de Datos ha elaborado una guía para la contratación de servicios de *cloud computing*⁽⁵⁰⁾.

4. El derecho de acceso a la secuencia en bruto (sin interpretar) del genoma o exoma: Es un tema de debate que cada vez adquiere más relevancia⁽⁵¹⁾. Los individuos tienen derecho a acceder a sus datos médicos, historia clínica y datos personales, y si bien los datos en bruto del laboratorio no se consideran tradicionalmente que sean parte de la historia clínica, este concepto está cambiando para la genómica, y la *EU General data protection regulation*⁽⁴⁷⁾ reconoce un derecho general de acceso a datos personales. Se ha sugerido que los individuos secuenciados tienen el derecho moral a acceder a su propia secuencia en bruto en tanto que es algo que fundamentalmente les pertenece. Los padres tienen un derecho general de acceso a la información sobre sus hijos, actuando en nombre de su hijo y en su mejor interés, pero este derecho es más capaz en el contexto asistencial que en la investigación. La capacidad del derecho de acceso de los padres se transfiere al menor cuando alcanza la madurez para decidir. Los motivos para acceder a la secuencia en bruto son diversos, empoderamiento, mejorar el conocimiento de la salud, pero también puede comportar riesgos dependiendo de con quien se comparte la secuencia, incluyendo proveedores

comerciales de servicios de interpretación que están poco regulados, aparte de constituir una carga para las instituciones secuenciadoras y el sistema de salud⁽⁵²⁾.

En una revisión en la que han participado 33 centros de secuenciación de 21 estados miembros europeos, se ha puesto de manifiesto la heterogeneidad en cuanto al formato en que se almacenan los datos, tiempo de almacenamiento y política de acceso⁽⁵³⁾ y es un tema que debería plantearse en profundidad en el entorno del cribado neonatal, teniendo en cuenta si la petición de acceso a la secuencia en bruto respondería realmente al mejor interés del niño y las demás consideraciones éticas, sociales y regulaciones legales pertinentes.

ASPECTOS SOCIALES

Las bases para la toma de decisiones acerca de los programas de Salud pública no son exclusivamente médicas, sino también sociales ya que requieren juicios sobre valores y prioridades y en la gobernanza de los programas de cribado neonatal intervienen diversos tipos de actores. En el trabajo de Labrador Cañadas *et al*⁽⁵⁴⁾ se ha analizado la evolución del papel que han tenido en nuestro programa de cribado neonatal las instituciones y autoridades sanitarias, las sociedades científicas y profesionales y los padres, sociedad en general y organizaciones de pacientes. Para una reflexión acerca del cribado neonatal genómico nos centraremos en cuatro aspectos concretos: 1) El imperativo tecnológico y la necesidad de equilibrar la innovación científica con los niveles apropiados de evidencia para mover la tecnología a la práctica médica; 2) Actores comerciales; 3) Grupos de apoyo de pacientes; 4) Perspectiva de los padres y aspectos psicosociales.

1. El imperativo tecnológico y la necesidad de equilibrar la innovación científica con los niveles apropiados de evidencia para mover la

tecnología a la práctica médica: El imperativo tecnológico es la idea de que la mera existencia de un dispositivo médico o tecnología espectacular genera un mandato para su uso continuado⁽⁵⁵⁾. Por una parte, influye en los profesionales especialistas siempre determinados a avanzar en las tecnologías de su área, y por otra en los padres generando un sentido de responsabilidad de buscar los cuidados más avanzados para su familia lo cual a su vez transmite presión a los clínicos para adoptarlos. Frente a este imperativo tecnológico está el imperativo ético, que se pregunta si todo lo que es factible y puede ser hecho, debe ser llevado a cabo. En ausencia de una evidencia de beneficios, un número creciente de individuos asintomáticos pueden recibir un resultado con incertidumbres respecto a si es un diagnóstico legitimado, un sobrediagnóstico o un falso positivo, lo cual llevará a intervenciones médicas adicionales con costos para el sistema de salud y riesgo de iatrogenia^(33,54). Si la secuenciación genómica se modula con la búsqueda de la evidencia científica, podría transformarse en mejoras para la salud y el bienestar de los recién nacidos, pero usada indiscriminadamente, puede actuar rompiendo la dinámica familiar, malgastar recursos médicos y minar la confianza del público^(56,57).

Un dilema en medicina genómica es equilibrar la necesidad de innovación científica con los niveles apropiados de evidencia para trasponer la tecnología a la práctica médica. Si se pone el umbral muy bajo se permite que tecnologías insustanciales se introduzcan en la práctica con el potencial de sobrecargar el sistema de salud, pero un umbral demasiado alto puede desincentivar y enlentecer la investigación y el desarrollo⁽⁵⁸⁾. Hay una necesidad urgente de invertir en investigación traslacional para que los descubrimientos genómicos se trasladen a la práctica clínica con los requisitos de la medicina basada en la evidencia. Por esta razón el consorcio *Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* (NSIGHT) de

EE.UU., descrito en la Parte I de este artículo⁽⁶⁾, trabaja estrechamente con el *Newborn Screening Translational Research Network (NBSTRN) Coordinating Center* para crear una infraestructura de investigación que proporcione mecanismos para aumentar la comprensión de enfermedades que pueden ser futuras candidatas al cribado neonatal. En España tenemos importantes activos en la investigación traslacional de enfermedades raras en el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) (www.ciberer.es), un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III, creado para servir de referencia, coordinar y potenciar la investigación sobre las enfermedades raras en España, integrado por 60 grupos de investigación más 19 grupos clínicos asociados y un total de 700 investigadores, con presencia en 16 redes europeas. Entre sus 7 programas de investigación hay tres, Medicina genómica traslacional, Medicina mitocondrial y enfermedades metabólicas hereditarias y Medicina pediátrica, con un total de 31 grupos de investigación, que son muy productivos en el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico, sistemas de predicción de patogenicidad, análisis bioinformáticos, estudios funcionales y desarrollo de terapias innovadoras. El CIBERER tiene entre otros, un programa para enfermedades raras no diagnosticadas y desde 2011 se han identificado 106 nuevos genes causantes de enfermedad. Sería por lo tanto un compañero de viaje excelente para aumentar la comprensión de enfermedades que pueden ser futuras candidatas al cribado neonatal genómico. EL CIBERER coordinará además el programa de Medicina Genómica, uno de los tres financiados en la Infraestructura de Medicina de precisión asociada a la Ciencia y tecnología (IMPACT) del ISCIII, que tiene por objetivo crear una estructura colaborativa para la implementación de la medicina genómica en coordinación con el Sistema Nacional de Salud.

El modelo actual para la implantación de un programa de cribado neonatal es un modelo basado en la evidencia y tiene tres características: el reconocimiento de la importancia de evaluar los datos empíricos, epidemiológicos y clínicos antes de tomar una decisión, la evaluación de los beneficios y riesgos (proporcionalidad) y si los beneficios justifican los costes (justicia distributiva) y, finalmente, la consideración del consenso de público en tanto que las decisiones tienen una carga de valores que conciernen a la sociedad en su conjunto^(54,59).

Cabe mencionar que en nuestro ordenamiento jurídico el *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud*⁽⁶⁰⁾, contempla la “*Detección de metabolopatías*” como una de las prestaciones de la cartera de servicios comunes de atención primaria, indicándose que, el procedimiento de actualización de la cartera de servicios “*habrá de garantizar que ninguna nueva técnica, tecnología o procedimiento clínico relevante se generalice en el sistema sin una previa evaluación pública de su seguridad, eficacia, coste y utilidad*”. En 2012, se creó la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del sistema nacional de salud (RedETS), desde entonces, esta red y especialmente las agencias de evaluación Avalia-t y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) son las encargadas de evaluar respectivamente la efectividad clínica y el coste efectividad para las enfermedades que se introducen en el programa de cribado neonatal⁽⁵⁴⁾. Las decisiones acerca de qué enfermedades se incluyen en el programa de cribado neonatal varían ampliamente entre países. En el trabajo de Taylor-Philips *et al*⁽⁶¹⁾ se revisan las recomendaciones de 26 organizaciones nacionales, incluida España, concluyendo que uno de los factores de esta diversidad es el uso de métodos

de revisión sistemática y meta análisis, y que cuando éstos se aplican rigurosamente se reducen las probabilidades de que el cribado de una enfermedad sea recomendado, ello es debido a que establecen con mayor precisión el balance de beneficios y riesgos, preservando con ello el principio ético de proporcionalidad que es muy relevante en salud pública.

2. Actores comerciales: En la Parte I de este artículo⁽⁶⁾ se han comentado los elevados costos de los equipos y los reactivos y el prometedor negocio del almacenamiento de datos genómicos en nubes privadas. El cribado neonatal genómico está además disponible comercialmente a través de las compañías que publicitan pruebas genéticas de venta directa a los consumidores o compañías DTC-GT (*Direct to Consumer Genetic Testing*), si la demanda de los padres de estos servicios DTC aumenta se ejerce presión sobre los programas.

Las compañías DTC alimentan la idea de que la secuenciación genómica es un bien incondicional y ya hace tiempo que ofrecen directamente a los padres y a los pediatras un “*cribado neonatal suplementario*” a los programas gubernamentales de salud pública⁽⁶²⁾. La oferta de las compañías es muy diversa, como ejemplos ver Baby Genes que secuencian 92 genes, incluyendo los relacionados con las enfermedades del programa de cribado neonatal actual basado en metabolitos y algunas enfermedades adicionales⁽⁶³⁾; Sema4Natalis secuencian 166 genes causantes de 193 trastornos, que pueden afectar al niño antes de los diez años y 40 genes relacionados con la respuesta a medicamentos de uso pediátrico, requiere prescripción por un pediatra y ofrece asesoramiento genético⁽⁶⁴⁾; Veritas Intercontinental ofrece la prueba “*My newborn DNA*”⁽⁶⁵⁾, en la que secuencian 400 genes relacionados con 390 trastornos accionables, también requiere prescripción médica de la prueba y ofrece asesoramiento genético. En la información se cita el proyecto BabySeq

para indicar que un 9,4% de los recién nacidos pueden tener variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas asociadas a enfermedades infantiles de inicio precoz.

Conviene precisar al respecto que el proyecto BabySeq, descrito en la Parte I del artículo⁽⁶⁾, estudiaba más genes e incluía niños sanos y enfermos, de 159 recién nacidos, efectivamente 15 presentaron alguna variante clasificada como patogénica o probablemente patogénica, pero 5 de ellos provenían de la unidad de cuidados intensivos⁽⁶⁶⁾. Además dicho proyecto que era de investigación, solo clasificó en el grupo A, con evidencia fuerte o definitiva de causar un trastorno altamente penetrante, 244 genes/trastornos^(66,67), y aunque se califiquen de accionables, su validez analítica (sensibilidad y especificidad) y su validez y utilidad clínica no han sido todavía evaluadas frente a los requisitos exigibles para las enfermedades a incluir en un programa de cribado neonatal de salud pública. Por otra parte los algoritmos de selección de variantes maximizan la sensibilidad con lo que necesariamente sacrifican la especificidad llevando a un aumento de falsos positivos y posibles daños debido a intervenciones médicas innecesarias⁽⁶⁸⁾, es decir, los resultados de estos paneles tan amplios pueden ocasionar sobrediagnóstico, “*pacientes en espera*” y ansiedad social, por lo que cabe plantearse si estos cribados complementarios que ofrecen las empresas DTC, satisfacen los principios de “*no hacer daño*” y de actuar “*en el mejor interés del niño*”.

Las DTC se oponen a los estándares éticos y profesionales y si bien no hay ningún instrumento legislativo europeo o nacional que las regule específicamente porque la legislación en general regula las pruebas genéticas dentro del sistema de salud y no se refiere explícitamente al sector comercial, en algún caso concreto como el estado Español, están claramente restringidas⁽³⁵⁾, básicamente porque de acuerdo con la LIB⁽³⁸⁾ las pruebas genéticas han de ser

prescritas por un profesional bajo criterios de pertinencia, con consentimiento informado y con asesoramiento genético. Es cierto que algunas compañías DTC han evolucionado hacia modelos llamados híbridos porque introducen el consentimiento informado, interpretación experta y asesoramiento genético y petición de la prueba firmada por un clínico, los tres elementos clave en el cumplimiento de los requisitos éticos y legales respecto a las pruebas genéticas, pero subsiste un problema y es que el clínico debe prescribir la prueba con criterios de pertinencia y las pruebas de cribado neonatal que se ofrecen contienen un número de genes muy elevado, accionables según las compañías, pero cuya validez y utilidad clínica no han sido evaluadas frente a los requisitos exigibles para las enfermedades a incluir en un programa de cribado neonatal de salud pública, por lo que el clínico debe plantearse en caso de que acceda a solicitarlas, si tiene suficiente información y formación y ausencia de conflicto de interés para aplicar adecuadamente el criterio de pertinencia, y si está respetando los principios fundamentales de “no hacer daño” y de actuar “en el mejor interés del niño”. Otros puntos críticos son si el consentimiento informado ha sido revisado y aprobado por un comité de ética competente y la calidad del asesoramiento genético, que no siempre es presencial.

Es oportuno recordar que el *Ethics and Policy Advisory Board del consorcio Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* (NSIGH), que financió BabySeq, concluye que los profesionales de la salud deben desaconsejar a los padres acceder a las compañías DTC para el diagnóstico y cribado neonatal genómicos⁽³³⁾. El *Nuffield Council on Bioethics* considera así mismo que las compañías no deben llevar a cabo en niños pruebas de ADN que no cumplan los criterios del *UK National screening Committee*⁽⁶⁹⁾. El uso de estas pruebas en menores fuera del entorno clínico,

está en conflicto con las guías clínicas y de buena práctica profesional (tabla 3)⁽³⁵⁾.

3. Grupos de apoyo de pacientes: El desarrollo de las políticas de cribado neonatal ha sido frecuentemente influenciado por la apelación emocional de grupos de padres cuyos niños han sido o podían haber sido salvados por el cribado neonatal para enfermedades tratables de inicio temprano, abogando por cribados más expansivos⁽⁷²⁾. Un ejemplo reciente sería el movimiento a favor de la introducción del cribado de la Atrofia muscular espinal (AME) promovido por la Alianza Europea para el cribado de la AME (<https://sma-screening-alliance.org/tools/>).

Hace unos 20 años el advenimiento de la tecnología de la espectrometría de masas en tándem fue el detonante para plantear la primera gran expansión de los programas con esta y otras tecnologías. El *American College of Medical Genetics* (ACMG) organizó rápidamente la revisión de un panel de 78 enfermedades con un sistema de puntuación otorgada por profesionales, en realidad solo en 4 de ellas el cribado prevenía todas las consecuencias negativas y en las restantes solo se prevenían algunas de ellas, pero el estudio recomendó incluir en los programas un panel primario de 29 enfermedades y uno de secundario de 25. Se buscó entonces justificar la expansión ampliando la noción de beneficios, considerando beneficios directos e indirectos, médicos y no médicos para los recién nacidos, pero también para las familias y la sociedad. Lo cierto es que los términos tratamiento y beneficios a veces son intercambiables, pero no siempre. El cribado raramente previene todas las consecuencias negativas de la enfermedad, no hay un consenso universal acerca de lo que puede ser considerado beneficio significativo y la percepción de beneficios y daños se construye de maneras muy diversas. En general, las familias y grupos de pacientes sostienen un punto de vista más

amplio, sugiriendo que la comunidad médica define tratamiento de manera más restringida que las familias, por eso es importante tener un dialogo abierto acerca de los beneficios médicos y sociales esperados con todos los actores que intervienen en los programas, incluyendo también un rango más amplio de padres y público en general. Los beneficios, sin embargo, si bien son considerados un tema central en los programas, son solo uno de los factores que deben ser considerados cuando se hacen políticas de salud pública. Para un análisis en profundidad ver las referencias^(71,16) que siguen siendo plenamente vigentes y que ya anticipaban la posibilidad y factibilidad de un cribado que podría ser aún mucho más expansivo, el cribado neonatal genómico.

El papel de los “*advocacy groups*”, o grupos de apoyo de pacientes, fue bien estudiado en esta época especialmente en EE.UU.⁽⁷¹⁾, pero todavía está por ver su papel respecto al cribado neonatal genómico. En Europa, cabe mencionar el de la *Genetic Alliance* del Reino Unido, que incluye más de 200 organizaciones de pacientes. En sus propuestas de futuro, y considerando el potencial de la secuenciación genómica para incrementar significativamente el número de enfermedades identificables al nacimiento, recomienda, para el programa de cribado neonatal, que se planifique un piloto para considerar la implantación del cribado neonatal genómico en su sistema nacional de salud⁽⁷⁰⁾. Se propone, que se implemente en paralelo a los programas existentes, que se ofrezca también a los padres la posibilidad de ser informados de resultados adicionales a las enfermedades incluidas según accionabilidad, edad de inicio y certeza, así como la oportunidad de participar en investigación, y se examinen las actitudes de la sociedad respecto al almacenamiento de la información sobre la secuenciación genómica recogida al nacimiento con usos en investigación como posible beneficio secundario. El año anterior a esta publicación, el *Nuffield Council*

on *Bioethics*, reconocía el potencial de la secuenciación genómica para mejorar los cuidados y tratamiento de niños severamente enfermos, pero concluía que los conocimientos actuales no justificaban el uso de la secuenciación genómica no dirigida en el recién nacido, y que ésta debía ser limitada a variantes confirmadas con elevado riesgo de enfermedades específicas que pudiesen ser efectivamente tratadas y prevenidas⁽⁶⁹⁾.

4. Perspectiva de los padres y aspectos psicosociales: La experiencia de conocer el diagnóstico de una enfermedad genética en un niño enfermo y después de pasar por un período de incertidumbre, es radicalmente distinta a cuando se detecta a través del cribado neonatal en un recién nacido que está bien o por lo menos lo está aparentemente, las consecuencias son potentes y específicas, afectan profundamente el sentimiento de competencia de los padres para cuidar a su recién nacido, coloca la enfermedad en el centro interfiriendo en el proceso de establecimiento del vínculo o “*enamoramiento*” que tiene lugar en las primeras etapas de la vida e implica la irrupción de los profesionales sanitarios en la vida familiar en esta etapa. Si la enfermedad es inmediatamente tratable el impacto emocional se reconduce, pero la situación es mucho más preocupante si se comunican como resultados positivos anomalías genéticas de significado incierto, enfermedades con expresión variable, enfermedades de inicio tardío que no representan una amenaza grave inmediata para el niño, enfermedades no tratables con la excusa de que es paternalista ocultar esta información o resultados cuyo interés va dirigido a los padres, la sociedad u ofrecen oportunidades de investigación. Una expansión rápida de los programas podría alterar significativamente la forma de experimentar el periodo neonatal, fuertemente mediada por la información genética, para un segmento creciente de la población, por eso es importante considerar la perspectiva de “*todos*” los padres para los

que la enriquecedora experiencia de cuidar a su recién nacido puede verse amenazada por el espectro de la enfermedad⁽⁷²⁾.

Durante la última década se han publicado diversos estudios en EE.UU. y Canadá en los que los padres de niños enfermos apoyan las aplicaciones diagnósticas de las NGS porque perciben su valor intrínseco e instrumental, aunque se muestran ambivalentes ante al retorno de resultados de variantes predictivas de enfermedades de aparición en la edad adulta no relacionadas con la enfermedad que motivó la consulta. Se ha descrito que los padres perciben una obligación moral o “*deber infligido*” de conocer en la mayor extensión posible todo el rango de riesgos actuales y futuros para el niño sin importar que este conocimiento sea penoso, aceptan el peso de conocer los resultados acerca de dichas variantes y al mismo tiempo sienten preocupación por el hecho de que la información genómica puede causar malestar psicológico y discriminación frente a seguros, y oportunidades de educación y empleo. Emergiendo también consideraciones sobre el uso de la información genómica, el respeto de su privacidad, la confianza en quien la custodia y el deseo de mantener el control sobre dicha información^(73,74).

Las recomendaciones de las sociedades profesionales están guiadas en parte por evitar el riesgo psicosocial de revelar información genómica predictiva debido a su posible impacto en la dinámica familiar, que puede verse afectada en la percepción de la vulnerabilidad del niño, en el establecimiento del vínculo padres hijo y por un sentimiento de autoinculpación de la pareja por haber transmitido un trastorno genético⁽⁵⁷⁾.

A pesar de estos riesgos potenciales, en proyectos de investigación se demuestra que la actitud de los padres respecto al retorno de resultados primarios e incidentales es la de desear recibir un rango de resultados más amplio del

que se describe en las recomendaciones y guías clínicas de consenso y favorable a conocer las enfermedades sea cual sea la edad de debut y posibilidades de tratamiento, los motivos son posibles beneficios para otros hijos, beneficios para su propia salud, estilo de vida y decisiones reproductivas y también para anticipar las futuras necesidades de su hijo incluso en ausencia de tratamiento⁽⁷⁵⁾. En el caso de variantes indicativas de aparición de enfermedad en la edad adulta prevenibles, por ejemplo, el Síndrome de Lynch, las consecuencias de no revelarlo serían importantes ya que es una información que hará posible que los padres reciban un tratamiento a tiempo que evitará su enfermedad, lo cual también será beneficioso para el bienestar del niño⁽⁷⁶⁾.

Es evidente que la información que reciben los padres antes de la NGS y cómo se presenta es fundamental. El proyecto Nexus estudió la necesidad de categorizar la vasta información en unidades que faciliten la toma de decisiones y considerar en que pueden beneficiarse y en que pueden verse perjudicados los padres y los niños recibiendo la información⁽⁷⁶⁾. En dicho proyecto, que incluyó genes relacionados con enfermedades infantiles con poca o ninguna accionabilidad clínica y enfermedades de inicio en el adulto clínicamente accionables, se propuso a un subgrupo de 65 padres elegir sobre recibir información o no acerca de estas enfermedades y también del estado de portador para enfermedades autosómico recesivas, el 72,3% respondió afirmativamente a las tres opciones. En niños asintomáticos se concluyó, sin embargo, que la prueba genética debía emprenderse solo cuando la identificación a tiempo de la enfermedad pudiese beneficiar directamente al niño.

En el contexto del cribado neonatal hay estudios que muestran interés de los padres en conocer el genoma de sus hijos y que verían con buenos ojos la expansión del cribado neonatal y la secuenciación de los recién nacidos. En uno

de ellos⁽⁷⁸⁾ en que se realizó una encuesta en 514 padres/madres a las 48 horas del parto, se mostró que el 83% estaba extremadamente interesado, muy interesado o algo interesado, y en otro estudio con 1.539 participantes⁽⁷⁸⁾ el 74% estaba definitivamente interesado o algo interesado. Pero si eliminamos los “*algo interesados*” en ambos estudios, los porcentajes se reducen respectivamente al 46,9% y 36%. En otro estudio⁽⁷⁹⁾, el interés de los padres disminuía en caso de que el estado planease almacenar la secuencia del genoma para futuras investigaciones.

Cuando se pregunta el punto de vista comparativo acerca de la participación en el programa de cribado neonatal actual y un cribado empleando la secuenciación genómica, la voluntad de participar en este último es menor⁽⁸⁰⁾, los autores concluyen que integrar el cribado neonatal genómico en los programas actuales podría reducir la participación y desafiar la autoridad moral que en el cribado neonatal recae en asegurar los beneficios a la población, lo cual apunta a la necesidad de ser cautelosos en su introducción en la salud pública.

El proyecto BabySeq contempló también cómo eran percibidos por los padres y por los clínicos los beneficios, riesgos y utilidad de los cribados⁽⁸¹⁾, la gran mayoría de padres y clínicos estuvieron de acuerdo en que los niños han de recibir el cribado neonatal actual, pero solo el 33% de los padres y el 8% de los clínicos opinaban que habían de recibir el cribado genómico. Ambos grupos estaban de acuerdo en que hay más beneficios asociados al cribado neonatal actual que al cribado genómico, si bien los padres mostraban un punto de vista más favorable que los clínicos sobre los beneficios de este último, los clínicos estaban en cambio más preocupados que los padres en cuanto a los riesgos de los cribados. Es decir, los padres perciben más beneficios y menos riesgos que los clínicos en el cribado neonatal genómico. Ambos grupos coinciden en percibir beneficios de la

secuenciación genómica más allá de la utilidad clínica, como son la planificación familiar, el valor intrínseco de la información y su capacidad para programar el futuro. La privacidad de la información y la posibilidad de discriminación por su causa preocupaban a los padres más que a los clínicos. En este proyecto hubo dificultades para reclutar participantes, se designaron como elegibles 3.760 familias, pero solo un 10% acudieron a la sesión informativa, entre estos últimos aceptó participar el 67%. Cuando se preguntó por las razones para rehusar a 1.760 familias, el 58% no estaban interesados en general por la investigación, de las 450 familias que sí lo estaban pero declinaron participar, el 48% adujo que la logística era molesta, el 17% que se sentían abrumados con el período postparto o por poco interés o disconfort con las pruebas genéticas. De los que declinaron después de la sesión informativa, el 41% adujeron preocupación por la privacidad y seguridad de los datos y el 23% por miedo a recibir resultados no favorables o inciertos⁽⁸²⁾.

La preocupación de los padres por la privacidad, seguridad y posibles usos de la secuencia genómica más allá de la obtención de los resultados es una constante en numerosas publicaciones, pero son datos que tienen un gran interés colectivo y hay que promover la confianza del público en la investigación responsable con todas las garantías éticas y legales.

Es evidente que la información que reciben los padres previamente a la secuenciación genómica, tanto en el contexto asistencial diagnóstico como de investigación, puede condicionar su actitud respecto a los resultados que quieren conocer y los que no, y ante una información tan compleja y con consecuencias tan relevantes necesitan apoyo para que tomen las mejores decisiones posibles, en primer lugar para el bienestar de niño y secundariamente para la familia, por lo que el asesoramiento genético pre prueba es tan necesario como el posprueba.

El contexto de un cribado neonatal de salud pública es muy distinto, ya que se ofrece a población asintomática que no ha requerido cuidados médicos para las enfermedades que se incluyen. Aunque como se ha dicho en apartados anteriores, la secuenciación genómica completa está desaconsejada en el estado actual de conocimientos, un cribado neonatal genómico dirigido a paneles de enfermedades tratables requeriría igualmente información previa adecuada y consentimiento informado. Hay sistemas para reducir los resultados incidentales, pero no se pueden excluir por completo, por ejemplo, se detectarían todos los heterocigotos para todas las enfermedades incluidas. El asesoramiento genético individual pre prueba implicaría unos costos y dificultades logísticas considerables y difíciles de asumir y el post prueba para los que resultasen positivos mas todos los heterocigotos requeriría muchos más recursos que los programas actuales. En España, de acuerdo con las consideraciones éticas y nuestro marco jurídico, se recomienda informar del estado heterocigoto siempre y cuando se respete e el derecho a no saber, lo cual requiere consentimiento escrito previo, y que la información se acompañe de asesoramiento genético^(15,37,83,84).

El empleo de las tecnologías genómicas y la información que generan requiere considerar nuevas estrategias comunicativas y educativas para los padres, profesionales y público en general⁽⁸⁵⁾ y en España hay que reconocer que tenemos un hándicap adicional considerable en tanto que somos el único país europeo que no tiene la especialidad de genética y por lo tanto ni siquiera está garantizada la formación reglada para los profesionales, ni la genética está estructurada como una entidad en nuestro sistema nacional de salud.

CONCLUSIONES

En base a las consideraciones científicas, éticas, sociales y legales, así como las recomendaciones de organismos y sociedades profesionales

internacionales a las que se adhiere la Comisión de ética de la AEGH, consideramos, que dado el estado actual de conocimientos, ni la secuenciación genómica completa ni la de paneles de genes extensos debe ser implementada como cribado neonatal universal financiado con fondos públicos. Se recomienda por lo tanto una aproximación dirigida a enfermedades/genes concretos a fin de identificar variantes genómicas altamente penetrantes confiriendo riesgo elevado de enfermedad prevenible o tratable, para la cual el tratamiento debe iniciarse en el periodo neonatal. Los profesionales de salud, deben desaconsejar a los padres acceder a pruebas genéticas de cribado neonatal genómico, que algunas compañías privadas ofrecen en venta directa al consumidor.

La secuenciación genómica dirigida, no debe substituir a los programas con los métodos de cribado actuales, sino que debe integrarse en ellos para incluir enfermedades infantiles tratables que no puedan ser diagnosticadas con otros métodos, siguiendo el modelo actual basado en la evidencia, evaluando los datos empíricos, epidemiológicos y clínicos antes de tomar una decisión sobre la inclusión de una enfermedad, así como los beneficios y riesgos (proporcionalidad) y si los beneficios justifican los costes (justicia distributiva).

Debe establecerse un dialogo abierto acerca de los beneficios médicos y sociales esperados con todos los agentes implicados porque la percepción de daños y beneficios puede ser muy diversa y contemplar el impacto potencial en las familias y aceptabilidad por el público. El empleo de las tecnologías genómicas y el manejo, protección y posibles usos en investigación de la información que generan promoviendo el bien común, requiere considerar nuevas estrategias comunicativas y educativas para los padres, profesionales y público en general. Es urgente que en España se cree definitivamente la especialidad en Genética Clínica, que permita

la formación reglada en genética de los profesionales de salud y se estructure la genética como entidad en el Sistema Nacional de Salud.

Es fundamental seguir investigando, iniciativas en curso como la del Reino Unido y su debate público merecen ser seguidas con atención^(86,87).

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

El autor para correspondencia asumió la preparación del borrador original y la formulación de la estructura del artículo. Todos los autores han contribuido por igual en la conceptualización, análisis formal y revisión crítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health papers n° 34. World Health Organization. Geneva. 1968. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
2. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements worldwide, 2001-2010. *Mmwr Morb Mortal Weekly Rep* 2011; 60: 814-818.
3. Department of Health. Our inheritance our future. Realizing the potential of genetics in the NHS. June 2003. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2019-11/genetics.pdf>
4. Collins FS. The language of life. The DNA and the revolution in personalized medicine. *Genom Soc Policy*. 2010 Dec; 6(3): 82.
5. Human Genetics Commission and the UK National Screening Committee. Profiling the newborn a prospective gene technology. March 2005. <https://wellcomecollection.org/works/p4966r4p>
6. Pàmols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo A. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética humana. Parte I. Las tecnologías de secuenciación masiva (NGS) y su aplicación al cribado neonatal. Desafíos y oportunidades. *Rev Esp Salud Pública*. 2022; 96: 4 de febrero e202202012.
7. Howard CH, Knoppers BM, Cornel MC, Clayton EW, Sénécal K, Borry P endorsed by the European Society of Human Genetics; the P3G International Pediatric Platform; the Human Genome Organization; and the PHG Foundation. Whole-genome sequencing in newborn screening. A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programs. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1593-1600.
8. Wilson C. Sequencing the genome of every UK baby would be an ethical minefield. *New Scientist Magazine* issue 3256, publicado 16 noviembre 2019. <https://www.newscientist.com/article/2222754-sequencing-the-genome-of-every-uk-baby-would-be-an-ethical-minefield/>
9. BSGM Executive Committee. Genome sequencing of healthy newborns. 12 November 2019. https://bsgm.org.uk/media/11578/bsgm-response-revised_genome-sequencing-of-healthy-newborns_revised.pdf
10. Johnston J, Koenig BA. Should we sequence the genome of every newborn? *Scientific American* January 3 2020 (<https://blogs.scientificamerican.com/observations/should-we-sequence-the-genome-of-every-newborn/>).
11. Sénécal K, Vears DF, Bertier G, Knoppers BM, Borry P. Genome-based newborn screening: a conceptual analysis of the best interests of the child standard. *Per Med* 2015; 12(5): 439-441.
12. Khoury M J, Scot Baren M, Clyne M, Dobron D, Gwinn ML, Fy Green R, Kolor K, Rodriguez JL, Wulf A, Yu W. From public health genomics to precision public health; a 20 years journey. *Genetics in Medicine* 2018; 20(6): 574-582.
13. Wald NJ. The definition of screening. *J MedScr* 2001; 8: 1.
14. Murray M, Giovani MA, Doyle DL, Harrison SM, *et al* and the American College of Medical Genetics and Genomics board of directors. DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American

- College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01082-w>
15. Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P, Dulin Iñiguez E, Labrador Cañadas MA. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I. Aspectos éticos. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; Vol 94: 17 de enero e202101.
16. President's Council on Bioethics. *The Changing moral focus on newborn screening: An ethical analysis by the president's council on bioethics*. Washington DC. 2008. https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/
17. Tarini BA, Goldenberg AJ. Ethical issues in newborn screening in the genomic era. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 12: 381-393.
18. Goldenberg AJ, Sharp RR. The ethical hazards and programmatic challenges of genomic newborn screening. *JAMA* 2012; 307(5): 461-462.
19. Dondorp WJ, DeWert GM. The "thousand-dollar-genome": An ethical exploration. *Eur J Hum Genet*. 2013. 21: S6.
20. Morrissey C, Walker RL. The ethics of general population preventive genome sequencing: rights and social justice. *J of Medicine and Philosophy*. 2018. 43: 22-43.
21. Sénécal K, Unim B, Knoppers BM. Newborn Screening Programs: Next generation ethical and social issues. *OBM Genetics*. 2018; 283. doi:10.21926/obm.genetics.1803027
22. Knoppers BM, Chatwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nature Reviews genetics* 2005; 6: 75-79.
23. Knoppers BM, Thorogood A, Chatwick R. The human genome organization: towards next generation ethics. *Genome Medicine* 2013; 5: 38.
24. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. *Privacy and progress in whole genome sequencing*. Washington D.C. October 2012. https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/PrivacyProgress508_1.pdf
25. Lightbody G, Haberland V, Browne L *et al*. Review of applications of high-throughput sequencing in personalized medicine: barriers and facilitators of future progress in research and clinical application. *Briefings in Bioinformatics*. 2019; 20(5): 1795-1811.
26. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, Lister KJ, Sénécal K, Vears DF. The Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team. *Genomic newborn screening: public health considerations and recommendations*. *BMC Medical Genomics* 2017; 10: 9. DOI: 10.1186/s12920-017-0247-4.
27. Cornel M, Rieger T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M. *Newborn Screening in Europe-Expert Opinion Document*. EU Tender-Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union. 2017. <https://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2018/11/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>
28. European Commission EuroGentest. *European workshop on genetic testing offer in Europe*. 2013 http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/News_documents/JRC_Genetic_testing_offer_in_Europe.pdf
29. Wright DC. *Next steps in the sequence: The implications of whole genome sequencing for health in the UK*: PHG Foundation. 2011. <https://www.phgfoundation.org/media/140/download/Next%20steps%20in%20the%20sequence.pdf?v=1&inline=1>
30. Health Council of the Netherlands. [New recommendations for the Dutch neonatal screening program. A report from the Health Council of the Netherlands]. *Ned Tijdschrvoor Geneesk* 2015; 159:A9115.
31. Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana de Neonatologia (SIN), Società Italiana Malattie Genetiche

- Pediatriche e Disabilità (SIMGePeD), Società Italiana de Genetica Umana (SIGU). Intersociety policy statement on the use of whole-exome sequencing in the critically ill newborn infant. *Ital J Pediatr.* 2017; 43: 100.
32. ACMG. Points to consider in the clinical application of genome sequencing. *Genet Med Offic J Am Coll Med Genet.* 2012; 14: 759-761.
33. Johnston J, Lantos JD, Goldenberg A, Chen F, Parens E, Koenig BA, and members of the NSIGHT Ethics and Policy Advisory Board. Sequencing newborns: A call for nuanced use of genomic technologies. In *The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections*, especial report. *Hastings Center Report* 2018, 48,nº 4 S2+ [20 pages]. DOI: 10.1002/hast.874
34. *The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections*, especial report. *Hastings Center Report* 48, nº 4 (2018).
35. Pàmpols Ros, T, García Sagredo JM, Pérez Aytés A, Díaz de Bustamante A. Pruebas genéticas de venta directa a los consumidores. Perspectiva de la Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana. *Med Clin (Barc)* 2019; 153(1): 35-40.
36. Nuffield Council on Bioethics. Bioethics briefing note. Whole genome sequencing of babies. 2018. <https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Whole-genome-sequencing-of-babies.pdf>
37. Nicolás Jiménez P, Pàmpols Ros T, García López F, Martín Arribas C, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Dulin Iñiguez E, Labrador Cañadas MV. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte II, marco legal. *RevEsp Salud Pública* 2021; 95; 26 de enero e202101018.
38. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE núm. 159, de 04-07-2007. <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14>
39. UNESCO. Declaración internacional sobre datos genéticos humanos. UNESDOC de 16-10-2003. Artículo 2xii. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000136112_spa
40. Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes. CETS N° 203. Strasbourg, 27-11-2008. <https://rm.coe.int/1680084824>
41. Boletín Oficial del Estado. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm.269, de 06-09-2014. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-16212>
42. Grupo de trabajo en gestión de datos genómicos. Gestión de datos genómicos con finalidad clínica y de investigación. Instituto Roche. 2015. https://instituto Roche.es/static/jornadas/archivos/gen_data.pdf
43. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm. 290, de 02-12-2011. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-18919>
44. Gostin LO, Hodge Jr JG. Genetic privacy and the law: an end to genetics exceptionalism. 1999. *40 Jurimetrics J:* 21-58.
45. Kosseim P; Letendre M and Knoppers BM. Protecting genetics information. A comparative normative approach. *Gen Edit* 2004; 2(1): 1-7.
46. Boletín Oficial de Estado. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos personales. BOE núm.298, de 14-12-1999. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1999-23750>

47. Diario Oficial de la Unión Europea. 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 sus datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos. L 119, de 04-05-2016). <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>
48. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm. 294, de 06-12-2018. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
49. Universidad del País Vasco. Cátedra de derecho y genoma humano y Salud DPD. Sistema de salud de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Edita Oficina del DPD-Fundació TIC SALUT SOCIAL. Barcelona julio de 2021. <https://ticsalutsocial.cat/wp-content/uploads/2021/11/INFORME-PROYECTO-DATOS-GENETICOS.pdf>
50. Agencia Española de Protección de Datos. Guía para clientes que contraten servicios de cloud computing. 2018. <https://www.aepd.es/es/documento/guia-cloud-clientes.pdf-0>
51. Thorogood A, Bobe J, Prainsak B, Middleton A *et al*. On the behalf of the Global Alliance for Genomics and Health. APPLaUD: access for patients and participants to individual level uninterpreted genomic data. *Human Genomics* 2018; 12:7.
52. Beauvais MJ, Thorogood AM; Szego MJ, Sénécal k, ZawatiM'n H, Knoppers BM. Parental access to children's raw genomic data in Canada: legal rights and professional responsibility. *Frontiers in genetics. Policy and practice reviews* 2021; 2(article 535340): 1-17.
53. Narayanasany S, Markina V, Thorogood A, Blazkova A, Shahari M, Knoppers Bm, Prainsack B, Koesters R. Genomic sequencing capacity, data retention and personal access to raw data in Europe. *Frontiers in genetics. Original research* 2020, 11(article 303): 1-15.
54. Labrador Cañadas MV, Pàmols Ros T, DulínIníiguez E, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López F, Nicolás Jiménez P. Medio siglo de cribado neonatal en España: Evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte III. Aspectos sociales. *RevEsp Salud Pública* 2021; 95: 26 de enero e202101016.
55. Koenig BA. The technological imperative in medical practice: The social creation of a "Routine treatment" in Biomedicine Examined. Dordrecht, Netherlands: Springer, 1988, 465-96, at 465.
56. Laberge AM, Burke W. Avoiding the technological imperative: Criteria for genetic screening programs. *OBM Genetics* 2017; 1(3). DOI: 10.21926/obm.genet.1703006
57. Frankel LA, Pereira S, McGuire AL. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics* 2016; 137, suppl1: e20153731F.
58. Khoury MJ, Berg AI, Coates R, Evans J, Teucht SM and Bradley LA. The evidence dilemma in genomic medicine. *Health Affairs* 2008; 27(6):1600-1611. DOI: 10.1377/hlthaff.27.6.1600
59. Wilfond BS, Thomson EJ. Models of public health genetic policy development. En *Genetics and Public Health in the 21st century*. Editado por MJ Khoury, W Burke and ES Thomson Oxford University Press 2000, chapter 4, 61-82.
60. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud. BOE núm. 222, de 16-09-2006. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-16212>
61. Taylor-Philips S, Stinton Ch, Ferrante di Rufano L, Seedat f, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic review and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2018; 360:K1612.
62. Borry P, Sénécal K, Knoppers BM. Do it yourself newborn screening. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(6): 523-524.
63. <https://southgenetics.com/babygenes/>

64. "Introducing Sema 4 Natalis" en <https://sema4genomics.com/products/natalis>
65. "My Newborn DNA" / Veritas Intercontinental" en www.Veritasint.com
66. Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K *et al.* Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: Results from de BabySeq project. *Am J Hum Genet* 2019; 104: 76-93.
67. Ceyhan-Birsoy JB, Machini K, Lebo MS *et al.* A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med* 2017; 19(7): 809-818.
68. Berg JS, Agrawal PB, Bayley DB *et al.* Newborn screening in genomic medicine and public health. *Pediatrics* 2017; 139(2): e20162252.
69. Nuffield Council on Bioethics. Medical profiling and online medicine: The ethics of "personalized healthcare" in a consumer age. 2010 <https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Medical-profiling-and-online-medicine-the-ethics-of-personalised-healthcare-in-a-consumer-age.pdf>
70. Genetic Alliance UK. Fixing the present. Building for the future. Newborn screening for rare conditions. July 2019. <https://geneticalliance.org.uk/wp-content/uploads/2020/01/Newborn-Screening-Report.pdf>
71. Bayley DB Jr, Beskow LM, Davis AM, Skinner B. Changing perspectives on the benefits of newborn screening. *MRDD research Review* 2006; 12: 270-279.
72. Grob R. Is my child healthy? Is my child sick? : Changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded screening. *Social Sciences & medicine* 2008; 67: 1056-1064.
73. Johnston J, Juengst E. Are parents obligated to learn as much as possible about their children genomes? In *The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections*. Special report. *Hastings Center Reports* 2018, 48, n°4. DOI: 10.1002/hast.877
74. Anderson JA, Meyn MS, Shuman C, ZlotnikShaul R, Mantella LE, Szego MS, Monfared N, Hayeems RR. Parents perspectives on whole genome sequencing for their children: qualified enthusiasm?. *Journal of Medical Ethics* 2017; 43: 540-542.
75. Fernandez CV, Bouffet E, Malkin D, Jabado N *et al.* Attitudes of parents toward the return of targeted and incidental genomic research in children. *Genetics in Medicine* 2014; 16(8): 633-640.
76. Evans JP. Return of results to the families of children in genomic sequencing: tallying risks and benefits. *Genetics in Medicine*. 2013, 15(6): 435-436.
77. Lewis MA Pakin RS, Roche MY, Furberg RD *et al.* Supporting parental decisions about genomic sequencing: The NC Nexus decision aid. *Pediatrics* 2016; 137(s1): e20153731.E.
78. Waisbren SE, Bäck DK, Lin Ch, Kalia SS, Ringer SA, Holm IA, Green RC. Parents are interested in genomic testing during the early postpartum period. *GenetMed* 2015; 17(6): 501-504.
79. Goldenberg AJ, Dodson DS, Davis MM, Tarini B. Parent's interest in whole-genome sequencing of newborns. *Genetics in Medicine* 2014; 16(1): 78-84.
80. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Barg G *et al.* Public views on participating in newborn screening using genome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2014 ; 22, 1248-1254.
81. Pereira S, Robinson JA, Gutierrez AM, Petersen DK *et al.* Perceived benefits, risks and utility of newborn genomic sequencing in the BabySeq project. *Pediatrics* 2019; 143 (S1) e20181099C.
82. Genetti CA, Schwartz TS, Robinson JO, Grace E *et al.* Parental interests in genomic sequencing of newborn: Enrollment experience from the BabySeq project. *Genet Med* 2019, 21(3): 622-630.
83. Pampols T, Terracini B, de Abajo FJ, Feito L, Martín-Arribas MC, Fernández JM, Redondo T, Campos J, Herrera

J, Júdez J, Abascal A, Morales A. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 121-136.

84. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo de programas de cribado neonatal de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2019. https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/CribadoNeonatal_EnfEndocrinometabolicas.pdf

85. Lewis MA, Bonhome N, Bloss CS. A new era, new strategies: Education and communication strategies to manage

greater access to genomic information. In *The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections*, especial report. *Hastings Center Report* 48, nº4 (2018): S25-S27. DOI: 10.1002/hast.874

86. Genomics England. NHS. Newborn Genomes Programme. Continuing the conversation about offering whole genome sequencing (WGS) for all newborns. September 2021 (Accesible en www.genomicsengland.co.uk).

87. Genomics England. UK national Screening Committee. Implications of whole genome sequencing for newborn screening. A public dialogue. A Findings Report Hopkins Van Mil. July 2021.