

---

---

# Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras

Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras\*

(Recommendations on ethical considerations in population screening programs for rare diseases)

---

---

**D**e modo general, las nuevas tecnologías y la evolución de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos plantean necesidades de revisión, e incluso cambio de criterios, que no son sólo científicos, sino también éticos. En conjunto, ambas circunstancias requieren un balance responsable, no siempre fácil de encontrar, especialmente durante los primeros años de implantación de una nueva tecnología o procedimiento.

De modo específico, este «imperativo de la responsabilidad» que exige revisar el balance científico y ético es aplicable al ámbito de los programas de cribado, más allá de los tradicionales programas de cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Por ello, el Comité de Ética del Instituto de Enfermedades Raras, a propuesta de la Red de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Raras (REPIER), ha elaborado una revisión crítica de los puntos más relevantes relacionados con esta área de interés, en forma de las siguientes recomendaciones que se elevan al debate público con la esperanza de que sirvan de orientación responsable e inspiradora.

---

## Evaluación de la pertinencia de los programas de cribado

«El cribado es un servicio de salud pública consistente en la aplicación sistemática de un test o de un cuestionario, para identificar, entre personas que no han

---

\*Al final del artículo se relacionan los miembros del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras.

*Correspondencia:* M. Concepción Martín Arribas.  
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras.  
Instituto de la Salud Carlos III.  
Sinesio Delgado, 6. 28029. Madrid. España.  
Correo electrónico: comartin@isciii.es

*Recibido:* 24 de junio de 2005.  
*Aceptado:* 27 de julio de 2005.

buscado atención médica a causa de síntomas de un trastorno específico, los individuos con riesgo suficiente para el mismo, a fin de que puedan beneficiarse de nuevas investigaciones o de acciones preventivas directas» (Wald NJ. Guidance on terminology. J Med Screen. 1994;1:76).

De acuerdo con esta definición, un programa de cribado de población es una intervención en la que se utilizan los resultados de investigaciones previas que hayan demostrado la posibilidad de una mejoría de la historia natural de la enfermedad (disminución de la mortalidad, mejor calidad de vida, inserción social, etc.) o bien permita ofrecer medidas preventivas o asesoramiento genético. Los criterios más adecuados para establecer la idoneidad del programa son los de la prevención basada en las mejores pruebas disponibles, inclusive la existencia de un consenso entre los expertos del tema.

*Recomendación 1.* Cuando se considere la conveniencia de establecer un programa de cribado, la propuesta debe someterse a un comité científico independiente que: 1) evalúe las pruebas científicas disponibles acerca de la potencialidad de que dicho programa pueda mejorar o no la historia natural de la enfermedad o permitir la posibilidad del ofrecimiento de medidas preventivas o asesoramiento genético, y 2) redacte un informe. Dicho informe será de preceptiva consideración por parte de la autoridad política sanitaria a la que le corresponda la decisión de invertir recursos en el citado programa específico de cribado. Es aceptable que se considere la posibilidad de combinar el cribado para enfermedades distintas, con tal de que la eficacia esté demostrada para cada una de las enfermedades.

Toda prueba diagnóstica en general, y de cribado en particular, tiene una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos vinculados a la prevalencia de la enfermedad, que permiten interpretar los resultados de ésta. Estos parámetros deben obtenerse a tra-

vés de un proceso de validación. El papel de una prueba de cribado es la identificación de los individuos con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad, para ofrecerles las pruebas médicas o de laboratorio más adecuadas (pruebas de segundo nivel) con el fin de llegar a un diagnóstico. Dichos parámetros deben utilizarse en el proceso de evaluación de la pertinencia de un programa de cribado.

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

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

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

*Recomendación 3.* Toda prueba de cribado debe validarse en condiciones semejantes a aquellas en que vaya a desarrollarse en la práctica. Asimismo, y para garantizar el nivel de calidad adecuado y su mantenimiento, todo programa de cribado debe hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que vayan a participar en él.

---

### Diferenciar entre investigación e intervención

En una intervención validada, la eficacia de la actuación del programa de cribado que se ofrece está demostrada, mientras que una investigación tiene el objetivo de verificar la hipótesis de que una actuación es eficaz. Hasta que dicha hipótesis no esté demostrada,

no se puede excluir que la actuación sea ineficaz (o quizás incluso nociva).

*Recomendación 4.* Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar en él, junto al hecho de que todavía no hay seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al individuo que participe.

---

### Necesidad de que el programa sea específico e integral

El desarrollo de pruebas utilizables a gran escala en los programas de cribado y la evidencia de que el diagnóstico precoz puede tener beneficios son condiciones necesarias, pero no suficientes, para justificar un programa dirigido a una población. El programa debe también asegurar los aspectos logísticos del acceso a las pruebas de segundo nivel y a las medidas terapéuticas o preventivas que sean oportunas. Asimismo, su implementación no irá en detrimento de la atención debida a los afectados.

*Recomendación 5.* Cualquier programa de cribado debe incluir, además de la indicación de la enfermedad que se quiere prevenir o tratar, la prueba de cribado que se propone, la población a la que se piensa ofrecer el programa, el protocolo de diagnósticos de segundo nivel (pruebas de confirmación diagnóstica) que se va a ofrecer a los que resulten positivos a la prueba de cribado, y la guía terapéutica o preventiva que se va a ofrecer a quienes las pruebas de segundo nivel demuestren que estén afectados. Un programa de cribado debe tener en cuenta el contexto social y la organización sanitaria del ámbito en el que el se va a desarrollar.

---

### Creación de un grupo de trabajo interdisciplinario

Un programa de cribado es un proyecto interdisciplinario que requiere la presencia continua de expertos en distintas disciplinas. Por ejemplo, para el cribado neonatal de fenilcetonuria: pediatras, neonatólogos, neurólogos, genetistas, bioquímicos, técnicos de laboratorio, profesionales de enfermería, epidemiólogos, demógrafos, psicólogos, etc.

*Recomendación 6.* Por la propia naturaleza de los programas de cribado, se debe crear un grupo de trabajo interdisciplinario e identificar

un responsable general del programa, así como las distintas actividades de seguimiento que el programa requiera (organización general, control de calidad de la prueba de cribado, intervención médica y seguimiento clínico, servicios sociales, datos demográficos, archivos, evaluación, comunicación con el público, etc.).

---

### Exigencia de protocolización de los programas de cribado

Es indispensable un protocolo detallado a fin de garantizar que el programa, una vez implementado, se corresponde con los criterios generales establecidos a priori, conforme a la máxima eficacia y eficiencia de las actuaciones sanitarias y a la máxima equidad de acceso a los recursos entre los miembros de la población diana. Se entiende por población diana el grupo de personas al que se dirige el programa de cribado.

*Recomendación 7.* El grupo de trabajo interdisciplinario elaborará un protocolo en el que se especifiquen los siguientes puntos:

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

- La definición de las actividades de seguimiento que el programa requiera.

---

### Protocolo de seguimiento individual

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

Asimismo, es necesario que queden establecidos los programas que garanticen a los que resulten afectados al final del recorrido diagnóstico, el acceso a una terapia eficaz y a otros servicios que supongan un beneficio para los individuos participantes (p. ej., en los programas de cribado de heterocigotos, acceso al asesoramiento genético para tomar decisiones reproductivas informadas, así como al diagnóstico prenatal, técnicas de reproducción asistida, etc.).

*Recomendación 8.* Un programa de cribado debe desarrollar un protocolo para el seguimiento individual con respecto a distintos posibles resultados finales, incluyendo la garantía de disponibilidad de los servicios necesarios (diagnósticos, terapéuticos, asesoramiento, etc.). El protocolo debe indicar los intervalos de tiempo máximos que se consideran aceptables para pasar al escalón siguiente que corresponda tras el resultado de la primera prueba.

---

### Control de calidad de la prueba de cribado

La baja calidad de una prueba puede ser una causa de maleficencia en la actividad de cribado. Por tanto, es necesario que se elabore y se ponga en marcha un programa de control de calidad de la prueba de cribado, que verifique la validez (especificidad y sensibilidad de la prueba diagnóstica) y su precisión (reproducibilidad entre observadores).

*Recomendación 9.* Un programa de cribado debe establecer a priori los estándares mínimos de calidad de la prueba de cribado de acuerdo con los mejores datos científicos disponibles. Esos estándares de calidad deben garantizarse mediante un control periódico que sea independiente. Debe valorarse la posibilidad de que dicho control se lleve a cabo por un organismo acreditado.

---

### Revisión del programa por un comité de ética independiente

Además de la evaluación científica acerca de la pertinencia de establecer un determinado programa de cribado, tal como se menciona en la recomendación 1, y la elaboración del protocolo referido en la recomendación 7, es imprescindible realizar una evaluación ética independiente. Dicho proceso evaluador independiente debe incluir la participación de miembros legos, preferiblemente representantes de asociaciones de pacientes y familiares. Esta evaluación debe velar por la protección de la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los implicados en el programa de cribado. Para ello, la composición del comité debe ser interdisciplinario y poseer experiencia y conocimiento en evaluación ética.

*Recomendación 10.* Todo programa de cribado deberá evaluarse en sus aspectos éticos por un comité independiente. Dicho comité deberá revisar especialmente el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a la población diana, así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten; podrá recabar información o aclaraciones adicionales y deberá culminar la evaluación con una opinión razonada por escrito.

---

### Invitación a participar y garantía de acceso universal y equitativo

La invitación a participar en el programa de cribado debe ir acompañada de información acerca del objetivo del programa, los beneficios previsibles tanto para la población como para el individuo, los requerimientos de la prueba de cribado y la información que puede derivarse de ésta, así como acerca de la probabilidad de que se produzcan efectos indeseables (falsos positivos a la prueba de cribado y sus consecuencias, enfermedad iatrogénica, etc.). La información se debe proporcionar a cada uno de los miembros de la población diana. Un medio adecuado para efectuar dicha invitación puede ser un folleto, o bien una carta personalizada.

*Recomendación 11.* La prueba de cribado debe ofrecerse a todos los miembros de la población diana de forma equitativa de manera que permita el acceso universal. La invitación a cada uno de los miembros de la población diana para participar en el programa de cribado puede realizarse a través de diversos medios, pero cualquiera que

se utilice debe incluir información suficiente sobre el programa. La invitación debe indicar una cita para someterse a la prueba de cribado o bien el momento en que ésta se realizaría. También debe figurar la dirección, el número de teléfono o ambos, a los que los interesados puedan dirigirse para obtener información adicional.

---

### Consentimiento informado. Aspectos generales

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

En el caso de menores de edad e incapaces, se acepta el principio de que el consentimiento pueda ser expresado por sus padres o tutores legales, según corresponda. En todo caso, para la información y el proceso de consentimiento informado se tendrá en cuenta lo establecido en la normativa legal vigente. Aun así, la doctrina del menor maduro se refleja en la legislación española sanitaria y de investigación clínica (Ley 41/2002 y Convenio sobre derechos humanos y biomedicina con sus protocolos adicionales).

*Recomendación 12.* Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado del sujeto, sus representantes legales o ambos, según proceda, antes de realizar la actuación. El consentimiento informado se obtendrá de forma expresa y normalmente por escrito; el comité de ética establecerá en qué situaciones se podrá obtener de forma verbal. En el caso de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito. En el caso de enfermedades tratables (o prevenibles), y cuando el programa de cribado forme parte de la práctica clínica habitual, el consentimiento explícito podría no ser requerido, siempre que se garantice que la participación esté precedida con la suficiente antelación de una información adecuada (esto es lo que viene denominándose «participación informada»).

*Recomendación 13.* La información que se proporciona a cada individuo debe mencionar la naturaleza voluntaria de la participación, la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas de pri-

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

---

### **Consentimiento informado en programas de cribado que precisen muestras biológicas**

Los programas de cribado que precisan muestras biológicas pueden destruirlas una vez se hayan procesado, o almacenarlas en un banco de muestras biológicas para estudios posteriores. El programa de cribado debe informar del proceso de recogida de muestras y de su eventual almacenamiento.

Los aspectos éticos concernientes a la creación de bancos de muestras biológicas son objeto de otro documento del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). En cualquier caso, es importante que el individuo esté informado de esta posibilidad y que pueda expresarse autónoma y explícitamente acerca del ámbito en el que consiente que sean almacenados y utilizados sus materiales biológicos. El principal interés científico de las muestras radica, hoy en día, en su contenido en material genético. De hecho, éstas proceden frecuentemente de programas de cribado emprendidos con el objeto de prevenir o tratar enfermedades genéticas.

Hay una percepción social de que la información genética corresponde al tipo de información personal más sensible, lo cual, unido al hecho de que concierne además al entorno familiar y, a veces incluso, al comunitario o poblacional, puede llevar a un sentimiento de temor ante un posible mal uso de dicha información y de los materiales biológicos que la contienen. En consecuencia, se argumenta que dicha información genética debería merecer un tratamiento legal y medidas de protección excepcionales. Esta postura se viene denominando «excepcionalismo genético». Sin embargo, la información genética forma parte del espectro completo de información sanitaria y no constituye, como tal, una categoría aparte: todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen en todo momento los mismos niveles de calidad y confidencialidad que deben ser preservados («25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas

genéticas». Comisión Europea 2004). En cualquier caso, es fundamental que el donador de materiales biológicos conozca el proceso de recogida y utilización de sus muestras, reciba información aclaratoria si la precisa, consienta su almacenamiento y utilización, y tenga garantías del respeto de la confidencialidad de los datos individuales o de la información derivada de la investigación realizada con éstos.

*Recomendación 14.* En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse a los participantes del procedimiento de obtención de la muestra, de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales para investigación en biomedicina. Esto implica ser informado de si se va a guardar la muestra residual, en qué laboratorio, por cuánto tiempo, para qué fines y la forma en que el donante podrá retirar o exigir la destrucción de sus muestras, una vez realizado el cribado. Asimismo, deberá informarse de la manera en que se protegerá la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos del programa de cribado del cual proceden, así como la decisión del individuo con respecto a la comunicación de los resultados a terceros, incluidos sus familiares. La conveniencia o necesidad del anonimato o no de las muestras se someterá, en cada caso, a la valoración del comité de ética.

---

### **Calidad total y evaluación del programa de cribado**

Puesto que el objetivo de un programa de cribado es ser benéfico, es necesario que a lo largo de la actuación del programa se evalúe una serie de indicadores de la actividad bajo el control de una comisión de seguimiento (que podría ser el grupo de trabajo interdisciplinario mencionado en la recomendación 6), que elabore informes periódicos. Los indicadores que se deben tomar en consideración incluyen:

- Medida de la participación (eventualmente, resultados de investigaciones ad hoc sobre motivos de no participación).
- Indicadores de calidad preanalítica: proporción de muestras correctas, proporción de repeticiones de toma de muestras, tiempo de entrega al laboratorio y proporción de anomalías en la ficha o proceso de recogida de datos.

- Indicadores de calidad analítica, incluyendo la participación en programas externos de garantía de calidad.
- Indicadores de calidad postanalítica: proporción de falsos positivos, tiempo de emisión del resultado, sistema y formato de comunicación del resultado.
- Prevalencia de la enfermedad en los participantes.
- Criterios para identificar a los falsos negativos.
- Tiempo necesario para obtener resultados de las pruebas de segundo nivel.
- Tiempo que transcurre entre el diagnóstico, el acceso a la terapia y las opciones preventivas.
- Resultados de la terapia y de las opciones preventivas.
- Verificación de la relación coste-beneficio.

*Recomendación 15.* Todo programa de cribado debe prever la evaluación periódica de los indicadores de calidad oportunos. Dichos indicadores deben ser previos, públicos y fácilmente accesibles.

---

### Sistema de información

Todo programa de cribado debe mantener un fichero de datos que ha de someterse a las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

*Recomendación 16.* Un programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita la evaluación reseñada

en la recomendación anterior. El sistema informativo deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal según la normativa vigente.

---

### Conflictos de intereses

La presencia de conflictos de intereses no compromete per se la independencia de los grupos de trabajo que se han previsto en las recomendaciones; sin embargo, la transparencia de dichos grupos presupone una consideración individual y responsable de las posibles fuentes de conflictos de intereses y su explicación.

*Recomendación 17.* Los miembros de los comités y grupos de trabajo mencionados en las recomendaciones deberán presentar una declaración completa escrita acerca de sus reales, posibles y potenciales conflictos de intereses.

---

### Agradecimientos

A Fernando Carballo Álvarez, Miguel García Fuentes y Javier Sánchez Caro por su contribución en las fases iniciales de elaboración del documento, período durante el cual fueron miembros del Comité, y a Manuel Posada de la Paz, Jefe de Área del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, impulsor de la creación del Comité de Ética y de la elaboración de este documento. Composición del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras: Moisés Abascal Alonso, Francisco J. de Abajo Iglesias, Lydia Feito Grande, Joaquín Herrera Carranza, Javier Júdez Gutiérrez, M. Concepción Martín Arribas, Manuel Moya Benavent, Teresa Pàmols Ros, M. José Sánchez Martínez y Benedetto Terracini (ponente).