

# Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular  
Comité Científico

Comisión de Errores Metabólicos Congénitos<sup>1</sup>

Documento C, Fase 3, Versión 1

Preparado por: T. Pámpols Ros, E. Cortés Castell y E. Dulín Iñiguez\*

## ÍNDICE

0. Introducción
1. Interés científico de las muestras residuales de los programas de cribado neonatal
2. Situación actual
  - 2.1. Obtención de las muestras y finalidades analíticas
  - 2.2. Situación actual de almacenamiento de las muestras en los centros de cribado neonatal
  - 2.3. Uso que se ha hecho hasta ahora de las muestras residuales
3. Necesidad de regular la retención y uso de las muestras residuales
4. Bases para la propuesta del presente protocolo
5. Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales procedentes de los programas de cribado neonatal
  - 5.1. Condiciones de almacenamiento
  - 5.2. Duración del almacenamiento
  - 5.3. Condiciones de utilización y cesión de muestras
6. Resumen y recomendaciones finales
7. Bibliografía

## 0. INTRODUCCIÓN

Millones de recién nacidos de países de todos los continentes acceden hoy en día a los programas de cribado neonatal. El cribado es la aplicación de un análisis a individuos, todavía asintomáticos, con el propósito de clasificarlos respecto a su probabilidad de tener una enfermedad concreta. El procedimiento en sí mismo no diagnostica la enfermedad y los individuos que son encontrados positivos requieren procedimientos diagnósticos extensivos.

El cribado neonatal es una práctica pediátrica de salud pública, en términos de prevención secundaria, destinada a la identificación precoz de recién nacidos afectados de ciertas patologías, genéticas, metabólicas, infecciosas, que amenazan su vida y salud y cuya intervención precoz puede reducir significativamente la mortalidad, morbilidad y discapacidades asociadas (1, 2, 3). Los programas de cribado neonatal están basados en valores cívicos de reciprocidad, mutualidad y soli-

daridad y es un contrato médico-social que debe garantizar el acceso equitativo y universal, la participación informada de los padres, la confidencialidad y la integración en servicios de seguimiento y tratamiento (1-4).

El tipo de muestra que se utiliza es sangre desecada impregnada en papel Whatman nº 903, y por tanto estas muestras deben estar sometidas a las regulaciones éticas y legales de las muestras biológicas humanas (5-7).

Una vez realizados los procedimientos analíticos y entregados los resultados, quedan muestras residuales que se almacenan a corto plazo para posibles comprobaciones analíticas dentro del programa de garantía de calidad y a largo plazo para investigación, dado su potencial valor científico.

La necesidad de regular el almacenamiento de estas y otras colecciones de muestras ha dado lugar a numerosos documentos concernientes a la necesidad de implementar los aspectos éticos y legales para regular la conservación y uso de las muestras residuales y establecer guías de actuación (1,6,7,8,9,10,11,12). Algunos países tienen regulaciones específicas (13,14), otros todavía no, como es el caso de España.

El objetivo de este documento es establecer un protocolo para el almacenamiento y usos futuros de las muestras residuales desde una perspectiva profesional.

## 1. INTERÉS CIENTÍFICO DE LAS MUESTRAS RESIDUALES DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

La tecnología actual permite la medición, en muestras de sangre seca impregnada en papel, de un número muy elevado de constituyentes (>150), inclusive estudios de ADN. De estos analitos, un número limitado se emplea en el cribado neonatal (tirotopina, fenilalanina, tripsina inmunoreactiva, 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, hemoglobinas, acilcarnitinas, etc.). La gran mayoría de los constituyentes son inestables a lo largo del tiempo, pero el ADN es estable durante años, incluso conservado a temperatura ambiente.

Dado que los requisitos de la fase preanalítica de los programas de cribado son elevados, la muestra residual en general es de buena calidad, y lo que es aún más importante, constituye una muestra poblacional no sesgada. Son por tanto un recurso científico-epidemiológico muy valioso, del cual se pueden derivar beneficios potenciales para el bienestar colectivo de la comunidad.

En síntesis, las razones para guardar las muestras residuales son:

- Verificación de resultados analíticos y propósitos de Aseguramiento de la Calidad (almacenamiento a corto plazo).

<sup>1</sup>Composición de la Comisión: J.R. Alonso Fernández, D. Castiñeiras Ramos, F. Chamorro Ureña, E. Cortés Castell, E. Dulín Iñiguez (presidente), I. Eguileor Gurtubai, M. Espada Sáenz-Torre, M.C. Fernández Iglesias, J. Remón Álvarez-Arenas, T. Pámpols Ros.

\*El documento ha sido revisado con fecha 15 de junio de 2005 por el Comité de Ética del IIER ( Instituto de Investigación de Enfermedades Raras). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Tabla I.

Para comprobaciones analíticas		Almacenamiento a largo plazo	
Temperatura(°C)/período conservación	Nº de centros	Temperatura (°C)	Nº de centros
-20 ° / 1 año	1	-20 °	1
2-8 ° / 2-4 días	1	4 °	2
4 ° /entre 4 días y 3 años	7	15-20 °	2
Ambiente/entre 1 año e indefinidamente	4	Ambiente	9
Humedad controlada	2/15	Humedad controlada	1/15

- Desarrollo de nuevas tecnologías analíticas en muestras de sangre seca y de sus aplicaciones.
- Interés para la investigación epidemiológica de enfermedades genéticas, por ejemplo: establecimiento de la prevalencia de alelos, su distribución y significado biológico en la población.
- Estudios especiales que puedan ayudar a la familia, por ejemplo: diagnóstico de una enfermedad genética en un hijo que falleció con anterioridad.
- Otros objetivos valiosos para la salud pública, como por ejemplo: indicadores centinela de vigilancia epidemiológica, como el estudio anónimo no relacionable de la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en madres que dan a luz un hijo vivo.

Por tanto, de la investigación con las muestras residuales de sangre desecada se pueden obtener resultados relevantes para avanzar en el conocimiento y prevención de enfermedades severas.

## 2. SITUACIÓN ACTUAL

La situación actual se puede agrupar en los siguientes puntos:

### 2.1. Obtención de las muestras y finalidades analíticas

Las muestras para llevar a cabo los programas de cribado neonatal se obtienen en general en las maternidades, hospitales infantiles y centros de salud y se remiten por correo o mensajería al laboratorio del centro de cribado neonatal.

La participación en los programas de cribado neonatal se realiza sin el consentimiento explícito y documentado de los padres en todo el estado español y en la mayoría de programas y países, lo cual se justifica sobre la base de que cuando una enfermedad es tratable, el recién nacido tiene derecho a acceder al cribado y a ser tratado. En caso de negativa de los padres se recomienda documentarlo. No obstante, el interés del niño es capital en estos programas, y su derecho a ser tratado debe ser protegido, por lo que aunque los programas no son obligatorios, deben extremarse las medidas informativas y de todo tipo para evitar los rechazos.

La consideración es muy distinta cuando el programa ofrece el cribado de enfermedades no tratables o cuando los beneficios son limitados o inciertos; en este caso hay un consenso general en que el consentimiento debería ser explícito (13,14).

En ausencia de un consentimiento documentado y a fin de garantizar la participación informada de los padres, la práctica habitual es darles un boletín informando sobre las pruebas que se le van a realizar a su recién nacido. Sin embargo, no consta en él ninguna información sobre la retención, almacenamiento y usos futuros de las muestras residuales una vez se han realizado los análisis pertinentes y se les han comunicado los resultados.

### 2.2. Situación actual de almacenamiento de las muestras en los centros de cribado neonatal

En la actualidad, y como resultado de la encuesta realizada por la Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la SEQC en 1999, a todos los centros de cribado neonatal españoles, se sabe que el número de muestras almacenadas por centro oscila entre 35.000 a 700.000, con un total aproximado de 3.000.000 de muestras. El periodo de almacenamiento varía desde 1 año hasta 26 años. Sólo 5 centros han verificado la validez de los constituyentes a largo plazo. Las condiciones de almacenamiento se resumen en la tabla 1.

La mayoría de los centros pueden localizar una muestra concreta y tienen el acceso controlado.

### 2.3. Uso que se ha hecho de las muestras residuales almacenadas, previamente a la presente propuesta

Se han efectuado y vienen realizándose en distintos centros españoles estudios anónimos, no relacionables de presencia de anticuerpos anti-VIH, con el objetivo de tener una estimación indirecta de la seroprevalencia en embarazadas, siendo una actividad reconocida por distintas entidades y por las respectivas Direcciones Generales de Salud Pública, sobre la que se manifiestan estar de acuerdo en que las muestras residuales utilizadas para este fin son un bien de interés general.

También se han efectuado estudios anónimos para ciertas enfermedades (deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media, Gaucher, X frágil, hemocromatosis, hemoglobinopatías, etc.). Los requisitos exigidos para la investigación han sido, además del anonimato, un certificado de uso exclusivo para investigación (un centro) y la aprobación del comité de ética correspondiente. En alguna ocasión se han entregado muestras individuales identificadas a médicos de otros centros, a padres y a la policía u órganos oficiales. Los requisitos exigidos han sido: carta firmada, carta firmada por los padres, orden judicial y en una ocasión, ningún requisito.

La entrega de muestras la ha autorizado el responsable del laboratorio o un facultativo, el Director General de Salud Pública, el Jefe del Departamento junto con el Director del centro o el Director del centro.

Sólo el 13% de los centros tenía en la fecha en que se realizó la encuesta un protocolo escrito de conservación, y ninguno lo tenía para la entrega de muestras a terceros. Ningún centro tenía conocimiento de iniciativas al respecto por parte de las autoridades sanitarias de su Autonomía, pero un centro las había reclamado sin éxito.

La encuesta puso de manifiesto una gran heterogeneidad de actuación, junto con un buen número de situaciones planteando cuestiones tanto legales como éticas que es necesario regular claramente con la mayor brevedad posible.

### 3. NECESIDAD DE REGULAR LA RETENCIÓN Y USO DE LAS MUESTRAS RESIDUALES

El principio básico en el que se tiene que fundamentar la regulación es el de generar la confianza de la sociedad en la ética e integridad de la investigación y en sus beneficios solidarios. Por tanto, se debe garantizar que se respetarán la privacidad, la confidencialidad, el principio de autonomía y los derechos de los individuos, al mismo tiempo que el progreso de la investigación.

No obstante, las soluciones no son únicas, pues basándose en estos mismos principios de reflexión se puede llegar a soluciones diametralmente opuestas; así Suecia, Reino Unido y la mayoría de Estados de EE.UU. han decidido retener las muestras, mientras que algunos países, como Francia, las destruyen. En Holanda se ha llegado a discutir el tema en el Parlamento (15).

En España es necesaria la elaboración de un protocolo de actuación para la conservación, almacenamiento y usos de estas muestras residuales.

### 4. BASES PARA LA PROPUESTA DEL PRESENTE PROTOCOLO

La propuesta se ha establecido en base a las siguientes consideraciones

- 1.1. Los principios y la filosofía de los programas de cribado neonatal, ya explicitados en los apartados anteriores.
- 1.2. Las razones para guardar las muestras, que son única y exclusivamente de carácter científico y con el espíritu de contribuir a luchar contra enfermedades severas, como las que motivan la propia existencia de los programas y la consecución de beneficios para los individuos, las familias y la comunidad.
- 1.3. La revisión de la bibliografía relevante (1,2,7,9,10,11, 12,13,17,18,20-32,34-37), así como el estudio prospectivo previo realizado por el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona (16).
- 1.4. Los cuatro principios éticos fundamentales en Medicina y en Investigación: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia.

- **Autonomía:** El principio de autonomía se puede lesionar si se utilizan muestras identificadas sin el consentimiento del individuo del cual proceden.

La introducción de un documento de consentimiento informado para el almacenamiento a largo plazo o indefinido es complicada. El recién nacido es incapaz de dar su consentimiento en el momento de la toma de muestra, siendo los padres o tutores los que firman el documento, pero con el transcurso de los años el individuo puede tener una opinión propia sobre el uso de sus muestras, además, dada la rapidez de los avances científicos, es imposible predecir todas las aplicaciones futuras que puedan tener las muestras. Para garantizar la autonomía y el respeto de la privacidad, deberían utilizarse las muestras de forma anónima, así como regular la forma en que los padres o tutores o el propio individuo puedan solicitar la destrucción de sus muestras residuales. La anonimización irreversible de las muestras es el procedimiento más sencillo para obviar todos estos problemas, pero como contrapartida disminuiría su valor científico al perderse cualquier posibilidad de asociar cualquier tipo de información a la muestra, los sujetos fuente se verían privados

de la reciprocidad de recibir los beneficios individuales de los resultados de la investigación y tampoco podrían solicitar su recuperación o destrucción.

- **Beneficencia:** Es un principio incuestionable el dar la más alta prioridad al bienestar de los individuos y sus familias y maximizar los beneficios para su salud. La decisión de efectuar los estudios de forma anónima puede entrar en colisión con este principio, pues los beneficios de la investigación no revertirían sobre el individuo o su familia. Podrían darse circunstancias en las que el beneficio de la investigación para el individuo del cual procede la muestra fuese muy relevante, por ejemplo que posibilitase el acceso a un nuevo tratamiento. En este caso, debería establecerse un protocolo de codificación. Esta opción requiere un análisis cuidadoso del concepto beneficio, ya que puede ser percibido de manera muy distinta por el investigador y por el individuo, cuyo derecho a no saber también debe ser respetado. Y establecer claramente los beneficios de la codificación frente a la anonimización irreversible.

Cabría considerar el principio de beneficencia en un sentido amplio de beneficios a la comunidad. Un objetivo de la medicina es mejorar la salud de la población con su cooperación voluntaria; el propio programa de cribado neonatal es en sí mismo una práctica pediátrica basada en los valores cívicos de reciprocidad, mutualidad y solidaridad (4). En este sentido podría hablarse de beneficios incluso empleando muestras anónimas, si bien estos beneficios sociales cabría interpretarlos mejor desde el principio de justicia que se considera mas adelante.

- **No maleficencia:** Los daños a evitar son la intrusión en la privacidad, la divulgación de información que pueda conducir a la discriminación, el daño psicológico, el mal uso por parte de compañías aseguradoras o en el ámbito laboral y en general cualquier contribución que pueda perjudicar al individuo o dar pie a una injusticia social. Otros aspectos que son a menudo percibidos con aprensión por el público son la obtención de información colateral relativa a la paternidad, los estudios de genes asociados con el comportamiento, y algunos ensayos de susceptibilidad y /o presintomáticos.

En este sentido, la utilización anónima también garantiza la no maleficencia.

- **Justicia:** El principio de justicia e igualdad está presente en el propio carácter universal de los programas y del almacenamiento de las muestras; la distribución de los beneficios de la investigación de forma equitativa a los miembros de la sociedad queda garantizada cuando los resultados de la investigación se hacen públicos, es decir, cuando se discuten en foros científicos y se publican. Es por ello necesario que las muestras se utilicen en protocolos de investigación que sean aprobados por los comités de ética correspondientes.

### 5. PROTOCOLO PARA LA RETENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y USOS POSTERIORES DE LAS MUESTRAS RESIDUALES PROCEDENTES DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

#### 5.1. Condiciones de almacenamiento

##### 5.1.1. Almacenamiento a corto plazo

Una vez cumplidos los objetivos del programa para la detección de las enfermedades que sean objeto del mismo y comunicados los resultados a los padres, las muestras residuales se alma-

cenarán a  $4 \pm 2$  °C en nevera con circulación de aire para las verificaciones analíticas si fueran necesarias. Un buen método es almacenarlas en bolsas de plástico de baja permeabilidad a los gases, selladas, con desecante y con indicador de humedad. Es conveniente que las muestras no estén en estrecho contacto una con otra, a fin de evitar contaminaciones cruzadas de ADN. La humedad debe mantenerse por debajo del 30% (10). Si se dispone de controles positivos y negativos, es conveniente almacenarlos conjuntamente con las muestras residuales. Unos 2 meses es el periodo que se considera máximo para la validez de los constituyentes habitualmente empleados en el cribado neonatal (19). En cualquier caso, la estabilidad de los distintos constituyentes puede ser muy diferente, por lo que cada laboratorio debe establecer el periodo en función de su programa de cribado. En general, hasta un periodo máximo de 1 año de almacenamiento es lo que se considera aceptable para la retención de las muestras con finalidades, de autocontrol y propósitos de aseguramiento de la calidad.

#### 5.1.2. Almacenamiento a largo plazo

Transcurrido este periodo de 1 año se entra en la fase de almacenamiento a largo plazo, siendo recomendable en este caso mantenerlas a  $-20$  °C  $\pm$  5 ° (10).

El almacenamiento a esta temperatura tiene unos costes importantes y es difícil, por no decir impracticable, hacer una estimación de la relación coste / beneficio. Teniendo en cuenta que el principal argumento para retenerlas es su contenido en ADN, la conservación a temperatura ambiente es una opción mucho menos gravosa. Si bien hay algún autor que aporta datos de que como media el ADN se recupera mejor de las muestras conservadas a  $-20$  °C (18), hay que tener en cuenta que hay una variabilidad aleatoria importante, independiente de la temperatura de conservación y que en la sangre hay componentes que inhiben la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) por lo que este tipo de muestras, aun congeladas, tiene también sus propias limitaciones.

Si se opta por la conservación a temperatura ambiente, también debe llevarse a cabo con un mínimo de requisitos. Un armario metálico con orificios de respiración, que mantenga las muestras protegidas de insectos y roedores y que pueda cerrarse con llave, ubicado en una dependencia que no supere los 25 °C de temperatura en verano, es una opción altamente recomendable y de coste asequible.

#### 5.1.3. Orden e identificación de las muestras

De lo argumentado en los apartados anteriores se desprenden los inconvenientes de la anonimización irreversible, los cuales se evitarían habilitando mecanismos para que pueda ser encontrada la muestra de un individuo concreto (incluso para facilitar su retirada si así se solicitara). Aplicando un diseño de Biobanco, las muestras deberían almacenarse codificadas, guardando el fichero con los códigos en un ordenador distinto del que contiene el fichero de datos con los nombres y la información asociada. Este procedimiento también tiene unos costes importantes, dado el elevado número de muestras, y por el mismo razonamiento que en el apartado 5.1.2. son difíciles de justificar. Dado que es imprescindible proteger la confidencialidad, es absolutamente necesario que el centro desarrolle un protocolo en el que se describan las medidas a tomar para garantizarla, estableciendo la cadena de custodia de las muestras, así como la de la base de datos que contiene la información que se les pueda asociar (LOPD 15/1999 de

13 de diciembre y Reglamento sobre medidas de seguridad de ficheros automatizados RD 994/1999 de 13 de junio) y las restricciones de acceso a las mismas.

El almacenamiento por orden cronológico es altamente funcional.

#### 5.2. Duración del almacenamiento

El establecimiento de la longitud del periodo de almacenamiento, junto con las condiciones del mismo y la protección de la confidencialidad es una de las condiciones de buena práctica del laboratorio.

Bajo la premisa de que las muestras son científicamente valiosas su almacenamiento debería ser indefinido. Con ello nos encontramos de nuevo con el factor costes / disponibilidad de espacio.

Algunas sociedades de genética estiman tradicionalmente que todos los elementos de información y los registros de cada caso deberían guardarse por lo menos durante el periodo de una generación (20 años) (20). No se mencionan específicamente las muestras en este apartado, pero si pensamos que las que nos ocupan alguna vez pueden ser de utilidad para la familia, podría ser coherente este periodo de tiempo.

En ausencia de regulaciones legales, y teniendo en cuenta la realidad de muchos laboratorios, 10 años puede ser una cifra de compromiso asequible.

Una vez establecido el periodo de conservación, si éste es limitado, se destruirán cada año las muestras correspondientes a la anualidad más antigua, haciéndolo de forma controlada, mediante incineración y documentada.

#### 5.3. Condiciones de utilización y cesión de las muestras

Las condiciones de utilización y cesión van a ir ligadas a los objetivos y necesidades del estudio, la ponderación de los perjuicios de la anonimización irreversible y el cumplimiento de los requisitos éticos.

- Las muestras almacenadas podrán ser suministradas para ser utilizadas de forma anónima por aquellos científicos que presenten un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética de su centro. Con el fin de garantizar los objetivos de la investigación se podrán suministrar muestras recientes o antiguas dependiendo de la estabilidad de los componentes a investigar. Debe establecerse cómo se garantiza el anonimato y quién se encarga del procedimiento.
- En determinados proyectos de investigación puede ser interesante trabajar con muestras anonimizadas irreversiblemente, pero que retengan información asociada relevante para el estudio. Se debe diseñar un protocolo de codificación específico, que garantice la asociación únicamente de la información relevante, junto con la imposibilidad de cualquier futura relación identificativa. Este protocolo se someterá asimismo a la revisión y aprobación del Comité de Ética del centro depositario de las muestras.
- Cuando de los resultados de la investigación se puedan derivar beneficios sanitarios importantes para el sujeto fuente, debe plantearse el empleo de muestras codificadas. En este caso se deberá protocolizar la codificación; la custodia del código deberá quedar bien definida (un sistema que ofrece mucha seguridad es que la tenga un investigador independiente del que entrega la muestra y del que interviene en la obtención de resultados). Es

imprescindible la revisión y aprobación del protocolo por el comité de ética del centro depositario de las muestras. En dicho protocolo se establecerán claramente los beneficios y perjuicios de la codificación frente a la anonimización irreversible.

- Si un estudio requiere muestras identificadas con el nombre o número de la ficha del programa, se debería contactar con el sujeto fuente o sus padres o tutores y obtener el consentimiento informado expreso y específico (Ley 41/2002 de 14 de Noviembre Básica Reguladora de la Autonomía del paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de información y Documentación Clínica). Vale la pena recordar que si la investigación implica análisis genéticos debe darse la oportunidad de acceder al consejo genético pre y post análisis (33). En este sentido, el consentimiento informado es una garantía de que se respetará este principio.
- Suministro de muestras identificadas a título individual. Excepcionalmente se podrían suministrar muestras identificadas para el estudio retrospectivo de otras enfermedades genéticas en niños que hayan fallecido. Se exigiría una petición formal del médico y de los padres, o de quien ostentase la patria potestad o tutela, estableciéndose en el documento el objetivo de la entrega.
- Se deberá establecer también el protocolo en el caso de una solicitud de retirada y destrucción de las muestras.
- Todas las demás situaciones y posibles usos de las muestras sobrantes que puedan plantearse deberán asimismo someterse a la consideración del comité de ética del centro depositario de las muestras.
- Las muestras residuales en ningún caso serán objeto de transacciones comerciales.
- Estas muestras se recogen con finalidades sanitarias y la confidencialidad es un bien a garantizar absolutamente. En este sentido deben tener la misma consideración que cualquier espécimen conservado en los hospitales en cuanto a su utilización en procesos policiales, legales o forenses. Aunque el soporte sea papel, son muestras biológicas, no «datos», y los padres y la sociedad deben tener la garantía de que así serán tratados. En cualquier caso, los padres deben estar informados al respecto.
- El protocolo de regulación establecido por el centro depositario de las muestras deberá ser ratificado por su Comité de Ética y comunicado a las autoridades de Salud Pública, dada la naturaleza de los programas de cribado neonatal de los cuales proceden.
- Los padres y la sociedad en general, deben ser informados de las prácticas y política de almacenamiento y usos futuros de las muestras. En un contexto de utilización de un documento de consentimiento informado el sistema perfecto sería seguir el esquema del anexo 1. Implementarlo es difícil, pero entre tanto se debería por lo menos incluir en la información sobre el Cribado Neonatal que se da a los padres, una frase cuya redacción debería ser revisada por el Comité de Ética del centro y por las Autoridades de Salud Pública, que podría ser muy sencilla, del tipo: «Las muestras residuales serán almacenadas y podrán ser utilizadas en la investigación biomédica preservando la confidencialidad de los datos, de acuerdo con las regulaciones éticas y legales vigentes. Ustedes pueden expresar su negativa y solicitar su retirada o destrucción una vez efectuadas las pruebas del cribado, así como la

ampliación de la información respecto al tratamiento de las muestras». Esta medida debería ser tomada con la mayor brevedad posible.

- La negativa de los padres o tutores al almacenamiento, expresada en el momento de la toma de muestra, podría recogerse en la ficha del programa, a fin de que el centro de cribado pueda actuar en consecuencia.

## 6. RESUMEN

Las muestras residuales de los programas de cribado neonatal constituyen una muestra poblacional no sesgada y son un valioso recurso de interés científico-epidemiológico. Si se toma la decisión de conservarlas más allá del periodo establecido para los objetivos de Garantía de la Calidad, se debe garantizar que se respeten los principios éticos fundamentales en medicina e investigación, y es con este objetivo que se ha redactado el presente protocolo.

Cada centro de Cribado neonatal debería incluir en el Protocolo de Calidad un apartado sobre el tratamiento que van a recibir las muestras residuales una vez entregados los resultados a los padres.

En este apartado se debería establecer el periodo y las condiciones de conservación para comprobaciones analíticas en función de los métodos de cribado que incluya el programa (máximo 1 año), así como la conducta a seguir una vez transcurrido este periodo: destrucción controlada por incineración o retención y almacenamiento para usos futuros en investigación.

Si se toma la decisión de retenerlas y almacenarlas, debe elaborarse un documento anexo en el cual se indicará como mínimo:

- Las condiciones de almacenamiento (temperatura, espacio físico, ubicación) y duración del mismo. Sistema de ordenamiento y situación en cuanto a su grado de identificación (anonimizadas irreversiblemente, codificadas, identificadas).
- La cadena de custodia de las muestras y de la información que se les pueda asociar.
- Las finalidades del almacenamiento (únicamente investigación biomédica) y condiciones para su cesión a terceros (únicamente a proyectos previamente aprobados por un Comité de Ética) y si se piden muestras con información asociada, nueva revisión y aprobación por el Comité de Ética al que se acoja el centro de cribado.
- El sistema para garantizar que los padres estén informados de la retención y almacenamiento de las muestras con finalidades de investigación y de sus derechos para oponerse a ello y pedir su destrucción cuando lo deseen (Documento de Consentimiento informado. Nota informativa en el material que se entrega a los padres).  
Este documento anexo debe haber sido revisado y aprobado por el Comité de Ética del Centro y comunicado a las Autoridades de Salud Pública.

En el presente documento se dan elementos para redactar el protocolo y someterlo al Comité de Ética, así como bibliografía actualizada para desarrollarlo en profundidad y apoyarlo documentalmente. Si llegado el momento se desarrollase en España una normativa legal para las pruebas/cribados genéticos y los biobancos o colecciones de muestras, el tema que nos ocupa quedaría automáticamente sujeto a las obligaciones que en ella se establecieran.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics (AAP). Serving the Family From Birth to the Medical Home. Newborn Screening: A Blueprint for the future. Executive Summary: Newborn-screening Task Force Report. Pediatrics 2000; 106: 386-426
2. Population Genetic Screening Programmes: Principles, Techniques, Practices and Policies. Eurogapp Project 1999-2000. ESGH. Public and Professional Policy Committee.
3. Pàmols T. Neonatal Screening. Turk J Pediatr 2003; 45:87-94
4. Laberge C. Public health rationale for Newborn Screening and civic values. In Farriaux JP & Dhont JL eds. New Horizons in Neonatal Screening. Amsterdam Excerpta Medica. Elsevier Science 1994, pp.25-44.
5. Human Tissue. Ethical and Legal Issues. Nuffield Council on Bioethics. Abril 1995.
6. Research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance. Report and recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, Maryland. August, 1999 (<http://www.bioethics.gov>).
7. Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research: Technical, Social and Ethical Issues: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet (2003) 11, Suppl 2: S8-S10.
8. Wertz DC. Archived Specimens: A Platform for discussion. Community Genet 1999; 2:51-60.
9. Deschênes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC. Human Genetic Research, DNA banking and consent: a question of "form"? Clin Genet 2001; 59: 221-39.
10. Therrell B, Hannon WH. Guidelines for the retention storage and use of residual dried blood spot samples after newborn screening analysis: Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. Biochemical and Molecular Medicine 1996; 57:116-24.
11. World Health Organization (WHO). Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO-Human Genetics Programme. Geneva. 2003.
12. Godard B, Schmidtknecht J, Cassiman J-J and Aymé S. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. E J Hum Genet 2003;11:Suppl 2:S88-122. Review.
13. Laberge C, Kharaboyan L, Avar D. Newborn Screening, Banking and Consent. Gen Edit 2004 Vol II N°3. GENINFO Universidad de Montreal (<http://www.humgen.umontreal.ca>).
14. Karaboyan L., Avar D and Knoppers BM. "Storing Newborn blood spots: Modern Controversies". Journal of Law, Medicine & Ethics 2004; 32: 741-8
15. Loeber J G, Elvers B (II). Legality of Long Term Storage of Newborn Filterpaper cards. Abstracts book of the 5<sup>th</sup> Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Genova, Italy June 2002, p 134.
16. Pàmols T, Puliol M, Borja F, Maya A. Banking of Leftover newborn screening dried blood spots (LDBS) for scientific use: a proposal of regulatory conditions from the point of view of a regional laboratory. Abstracts book of the 5<sup>th</sup> Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Genova, Italy June 2002, p 134.
17. Hemeren G Neonatal screening: Ethical aspects. Acta pediátrica 1999; Suppl.432:106-9.
18. Parker B, Kline M C, Redman J W Peter J, Duewer DL, Butler J. Recovery of DNA from aged bloodstains on neonatal cards. Abstracts book of the 5<sup>th</sup> Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Genova, Italy, June 2002, p 74.
19. Newborn Screening Fact Sheets. Committee on genetics. Pediatrics 1996; 98:473-501
20. American College of Medical Genetics. Standards and Guidelines for Clinical genetics Laboratories. Third edition, 2002
21. Nørgaard-Pedersen B, Simonsen H. Biological specimen banks in neonatal screening. Acta Pediatr 1999; Suppl 432:106-9.
22. Mc Ewen JE, Reilly Ph R. Stored Guthrie cards as DNA banks. Am J Human Genet 1994; 55:196-200.
23. HUGO Ethics Committee. Statement on DNA sampling: Control and acces 2002. (<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/sampling.html>).
24. ASGH Report. Statement on informed consent for genetic research. Am J Hum Genet 1996; 59:471-4 (<http://www.eshg.org>).
25. ACNG Statement on storage and use of genetic materials 1999. (<http://www.faseb.org/genetics/acmg/pol-17.htm>).
26. Office for Protection From research Risks Issues to Consider in the Research Use of Stored Data or Tissues.1977 ([http://www.science.doe.gov/ober/humsubj/appendix\\_i.pdf](http://www.science.doe.gov/ober/humsubj/appendix_i.pdf)).
27. European Epidemiology federation. Good epidemiological practice: proper conduct in epidemiological research. 2002 (<http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>).
28. Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Aplicaciones de la Medicina y de la Biología. Consejo de Europa 1966.
29. International Society for newborn screening, ISSNS General Guidelines for Neonatal Screening 2002. (<http://www.isns-neoscreening.org/FactSheets/guidelines.htm>).
30. Council of Regional Networks for Genetic services, Guidelines for the retention, storage and use of Residual dried Blood Spots, Atlanta, April 25, 1995 (<http://www.cdc.gov/genomics/info/reports/files/print/bloodspot.pdf>).
31. Comité Consultative de Bioéthique de Belgique, Avis No25 du 17 novembre 2003 relatif à la durée de conservation des fiches de sang et la confidentialité des données concernant le dépistage des anomalies congénitales métaboliques, Bruxelles, 17 novembre 2003 (<http://www.health.fgov.be/bioeth/fr/avis/avis25.pdf>).
32. UK Newborn Screening Programme Centre. Proposed Standards and policies for newborn blood spot screening-an integrated consultation, London, December 2004 Council of Regional Networks for Itation, London 2004 (<http://newbornscreening-bloodspot.org.uk>
33. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos ([http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/recommendations\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/recommendations_en.htm) )
34. Abbing HDCR. Neonatal Screening, New Thecnologies, Old and New Legal Concerns. Eur J of Health Law 2004; 11:129-37.
35. Kerruish NJ and Robertson SP. Newborn Screening: New Developments; New Dilemas. J Medicine and Ethics 2005; 31: 393-8.
36. Holm S. Informed Consent and the Bio-banking of Material of Children. Genomics Society and Policy 2005; 1: 16-26.
37. Martín A. Martín-Arribas MC, di Donato JH and Posada M. Las cuestiones ético-jurídicas más relevantes en relación con los biobancos. Una visión a la legislación de los países miembros del proyecto Eurobiobank. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2005.

NOTA: Todas las direcciones electrónicas se han verificado a 27 de Febrero de 2006

Correspondencia:  
SEQC  
Comisión de Errores Metabólicos  
Congénitos  
c/ Padilla, 323  
08025 Barcelona

**Anexo 1** Consentimiento para el almacenamiento de muestras procedentes de los programas de cribado neonatal, más allá de los objetivos de Aseguramiento de la Calidad (basado en la Referencia 13)

Momento de informar	Información	Acción
*Antes de la toma de muestra	Acerca del almacenamiento (Por qué, cómo, durante cuánto tiempo, usos potenciales, posibilidad / imposibilidad de contactar y de recibir resultados, propiedad de las muestras, acceso a las mismas, derecho a rechazar el almacenamiento o a retirarlas más adelante)	Consentimiento escrito o rechazo escrito
En el momento de la toma de muestra	Acerca de los usos futuros a) Si al hacer la toma de muestra se está ya planteando su utilización en un proyecto b) Si no se prevé una investigación concreta	Consentimiento escrito o Anonimización de las muestras. Con requerimiento de la aprobación del comité de ética antes de su utilización

\*En la referencia 13, se precisa «prenatalmente». Realmente, antes del nacimiento es un buen momento para informar a los padres acerca del Programa de Cribado Neonatal, ya que les da la oportunidad de preguntar con tranquilidad acerca de las enfermedades que incluye (tratables y no tratables) y de todos los aspectos relacionados con el programa en general.

Operativizar la introducción de los documentos de consentimiento requiere destinarle recursos, por ello algunos países lo que favorecen es ofrecer el «rechazo informado» a que se conserven las muestras. Esta sería la opción que se propone en la presente propuesta de regulación.