

Tamizaje neonatal masivo: complejidad y beneficios actuales - amenazas y oportunidades futuras

A través de los últimos 50 años, en los Estados Unidos / Europa, y de los últimos 25 en Costa Rica, varios hitos históricos, detonantes de innovaciones tecnológicas impresionantes, marcan el inicio y desarrollo de los programas de tamizaje neonatal masivo (TNM), de enfermedades metabólicas hereditarias y trastornos relacionados. El objetivo principal de estos programas es la prevención de retardo mental, otras discapacidades y muerte, mediante la detección, confirmación diagnóstica y tratamiento temprano de un grupo característico de enfermedades.

El primer hito lo representa el desarrollo de la prueba de inhibición bacteriana desarrollada a mediados de los 60, por Roberth Guthrie, en los Estados Unidos, que permitió cuantificar el aminoácido fenilalanina y, posteriormente, otros, en sangre obtenida por punción del talón del recién nacido y recogida en un papel filtro especial -la “mancha seca de sangre”- (Guthrie card o Dried Blood Spot, DBS, por sus siglas en inglés). Esto permitió el tamizaje poblacional masivo, y el DBS sigue siendo la base sobre la que se ha implementado una cantidad creciente de análisis de laboratorio aplicados o potencialmente aplicables al TNM.¹

El segundo hito se presenta más o menos 10 años después, a mediados de los 70, cuando Jean Dussault, en Canadá, logró la cuantificación de hormonas tiroideas en el DBS. La aplicación exitosa de esta prueba ha convertido en una rareza, observar cuadros clínicos manifiestos de hipotiroidismo congénito en la clínica. La anécdota, narrada por el propio Dussault, del rechazo para publicación en el *New England Journal of Medicine*, de su trabajo inicial que aportaba la evidencia necesaria para aplicar esta prueba al TNM, es intrigante.

El tercer hito es la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), a mediados de los 90, después del trabajo de David Millington y Mohamed Rashed en el Reino Unido, que permite, en minutos y con gran precisión, obtener el resultado para más de 30 enfermedades o condiciones metabólicas, sustituyendo pruebas de laboratorio laboriosas e individuales, como la citada “Prueba de Guthrie” para fenilalanina, leucina y otros aminoácidos, así como de una variedad de metabolitos correspondientes a las acidemias orgánicas y defectos de la oxidación de ácidos grasos, dando lugar al “tamizaje neonatal expandido”. Paralelamente a esta metodología de laboratorio, se han desarrollado equipos y *software* que facilitan con mayor seguridad, la identificación digital y manejo de escritorio de las muestras, lo que posibilita minimizar al extremo los resultados falsos positivos y falsos negativos (*primun non nocere*). El programa de TNM de Costa Rica ha alcanzado un nivel de primera línea en la aplicación de estos avances.

La ventaja de obtener múltiples resultados por medio de la MS/MS, trajo consigo, sin embargo, una mayor complejidad en cuanto a su interpretación, ya que varias alteraciones bioquímicas no siempre se acompañan de manifestaciones clínicas. Un ejemplo es el caso clínico incluido en este número (*Reuben A, Camacho N, Quesada J, Acosta A. Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa materna en Costa Rica: reporte de casos. Acta méd costarr 2014; 174-176*). Dos madres presentaron una concentración de acilcarnitinas C4DC+C5OH en sangre mucho mayor a la de sus hijos; estos últimos normalizaron el resultado a los 6 meses, lo que confirma el diagnóstico de Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa materna. El artículo ilustra acerca de un valor agregado del TNM, pues en esta como en otras enfermedades tamizadas, se puede extender el diagnóstico a la madre. Para fines de este ensayo, sin embargo, es pertinente plantearse la pregunta de incluir en el TNM una condición, dado que, como en los casos referidos, el hallazgo de laboratorio no se acompaña de síntomas en más del 90% de los casos. Sin embargo, de acuerdo con las autoras, el 10% restante presenta síntomas muy severos que requieren atención inmediata. Esta situación es compartida por trastornos relacionados incluidos en el TNM. Existe un espectro en cuanto a severidad y temporalidad en la manifestación de los síntomas, lo que plantea la disyuntiva de mantener, ante un resultado positivo, protocolos de seguimiento, inclusive por años,² y al mismo tiempo tratar de minimizar la ansiedad que este tipo de situaciones puede, naturalmente, provocar en los padres.³ Para ese fin se ha creado una red computarizada, “R4”,

liderada por el Dr. Piero Rinaldo, de la Clínica Mayo en EEUU, extendida mundialmente (Costa Rica incluida), en la que se comparte información “en tiempo real”, acerca de puntos de corte de las determinaciones de laboratorio y su relación con manifestaciones clínicas.

El cuarto hito, la deslumbrante idea de extender el TNM a enfermedades “comunes e importantes”, como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer, por medio del análisis del ADN, no ha sido ni será posible por mucho tiempo, en vista de que la “revolución” anunciada pomposamente desde antes y al completarse el Proyecto del Genoma Humano en 2003, ha debido posponerse de manera indefinida. De hecho, la meta de una medicina predictiva y personalizada está muy lejos de cumplirse. La metodología actual permite conocer el genoma de un individuo a un costo cada vez menor. Este análisis, aprobado en un inicio, inclusive comercialmente, ha sido luego prohibido por la misma FDA en los Estados Unidos, en vista de que no solo es “prácticamente inútil como herramienta médica”, sino que conlleva el riesgo de conflictos bioéticos. Es posible obtener el genoma individual por análisis del ADN en el DBS; es obvio que su aplicación al TNM, debe considerarse todavía con mayor cautela. Al respecto, inclusive optimistas con el (inconstante) progreso de la medicina genómica han manifestado: “El tamizaje neonatal basado en el ADN, además de que no tiene ninguna justificación hasta ahora, presentaría un riesgo inminente de erosionar la justificación ética de este programa imperativo y puede socavar uno de los programas de salud pública más exitosos en la actualidad”.⁴ Por otro lado, el uso de las muestras residuales del DBS, por cuánto tiempo se almacenan y en qué condiciones, es tema de amplia discusión, aunque ha mostrado ser útil con fines forenses. La explotación de DBS residuales para investigación genómica sin consentimiento de padres o representantes legales, ha dado lugar a juicios legales.

La utilidad clínica de la información que puede obtenerse del análisis del genoma individual, aparentemente no depende de “darle más tiempo” a los estudios en marcha de la era “postgenómica”. Científicos no comprometidos con lo que consideran un enfoque fallido, opinan que debe cambiarse, lo que conduce en última instancia a un quinto hito, sugerido por la evidencia cada vez mayor, de que las “enfermedades comunes e importantes” del adulto, ya señaladas, se “programan” en respuesta a cambios

nutricionales y hormonales durante el desarrollo prenatal y postnatal tempranos. Esto ha dado origen al nuevo paradigma del Origen de la Salud y la Enfermedad en el Desarrollo, DOHaD, por sus siglas en inglés (Developmental Origin of Health and Disease). Existe asimismo evidencia creciente de que el efecto se explica por cambios epigenéticos, o sea, que afectan la regulación de la expresión de la actividad de los genes, sin alteración de la secuencia del ADN. Molecularmente, los cambios epigenéticos se producen en principio, a través de la metilación de ciertas regiones del ADN. La caracterización de este proceso, el “metiloma” individual, junto con el genoma individual, podría potenciar el poder predictivo de cambios genético / epigenéticos. Como era natural esperar, recientemente se ha desarrollado un método que permite caracterizar el perfil de metilos en el DBS.⁵ Autores consideran que este avance proporcionará una oportunidad única de investigar el rol de la epigenética en el DOHaD. Salvaguardando los principios éticos, se debe aceptar que esta posibilidad es muy provocativa. Hasta el momento, sin embargo, quizás por no exponerse al bochorno que están sufriendo quienes sobrevendieron la utilidad médica del Proyecto del Genoma Humano, los investigadores líderes del DOHaD guardan un prudente silencio al respecto.

*Carlos de Céspedes-Montealegre
Miembro de Número Academia Nacional
de Medicina de Costa Rica*

Referencias

1. Ross LF. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Mass Screening for Phenylketonuria. *J Pediatr* 2012;161:433.
2. Lam C, Cederbaum SD, Neidich J, Gallant NM, Lorey F, Feuchtbaum L *et al*. Analysis of cases of 3-methylcrotonil CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) in the California newborn screening program reported in the statate database. *Mol Genet Metab* 2013;110:477-483.
3. Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 (Suppl 2):S205–S210.
4. McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS Genomic Medicine: A Decade of Successes, Challenges and Opportunities *Sci Transl Med* 2013; 5: 1-17.
5. Hollegard MV, Grauholm J, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM. DNA methylome profiling using neonatal dried blood spot samples: A proof-of-principle study. *Mol Genet Metab* 2013;108:225-231.