

## Tecnología para la detección sistemática neonatal: actuemos con precaución

El American College of Medical Genetics (ACMG) recomienda una importante ampliación del número de alteraciones estudiadas en los programas de detección sistemática neonatal<sup>1</sup> (DSN). En este comentario, defendemos un abordaje más cauto. La detección sistemática neonatal data de principios de los años sesenta, cuando el desarrollo tecnológico permitió el estudio a gran escala de la fenilcetonuria (PKU) en manchas de sangre seca<sup>2</sup>. La PKU sigue siendo la alteración paradigmática de la detección sistemática neonatal, ya que las características de la enfermedad y su tratamiento son especialmente ventajosos para el estudio sistemático de la población. Es una alteración que, en silencio, produce la devastación neurológica, pero es susceptible de la detección temprana y la prevención eficaz mediante una dieta que supone una carga y una complejidad moderadas<sup>3</sup>. Muchos niños afectados de PKU, y sus familias, se han beneficiado de los programas estatales de estudio sistemático durante las últimas 4 décadas a causa de la colaboración entre los departamentos de salud, las familias, los profesionales de asistencia primaria y los especialistas en metabolismo.

Pero el estudio sistemático de la PKU no tuvo un éxito sin problemas<sup>4,5</sup>. Inicialmente se dudó de si los niños con formas variantes de hiperfenilalaninemia necesitaban tratamiento y si los niños afectados necesitaban un tratamiento dietético de por vida<sup>6</sup>. Y, desde luego, algunos niños con alteraciones benignas sufrieron un grave daño por las innecesarias restricciones de la dieta<sup>5</sup>. Además, los estudios a largo plazo mostraron disminuciones de la función cognitiva de los niños y los adolescentes afectados que no siguieron estrictamente la dieta<sup>7,8</sup>. Con todo, el seguimiento de la dieta es problemático por su mal sabor, su gran coste y los límites de la cobertura del seguro en muchas pólizas. Las mujeres afectadas sin dieta corren grave riesgo de tener hijos con grave afectación neurológica<sup>9</sup>. Hace poco que muchos programas han empezado a rastrear a las mujeres afectadas para permitir la notificación, la formación y el tratamiento. Estas dificultades no niegan en absoluto el valor de la detección sistemática neonatal de la PKU, sino que realzan los problemas de la puesta en marcha de un programa poblacional de estudio sistemático, incluso al perseguir una alteración clara.

La DSN consiste en un sistema con muchos elementos, desde la adquisición de una mancha de sangre hasta el tratamiento a largo plazo en la consulta. Cualquier eslabón débil de esta cadena modificará la eficacia del programa. Los departamentos estatales de salud siguen esforzándose en conseguir los recursos y la experiencia adecuados para mantener los actuales programas<sup>2</sup>. Otros aspectos del sistema DSN, como la cobertura de seguro

de asistencia especializada y dietas especiales, escapan al control del departamento de salud. En un sentido más amplio, sigue siendo cierto en medicina que el estudio sistemático de la población de personas asintomáticas raras veces es un abordaje eficaz de las enfermedades poco frecuentes<sup>10,11,12</sup>. Por lo tanto, en quienes proponen programas de estudio sistemático poblacional de estas alteraciones debe recaer la carga de la prueba de reunir los datos de los riesgos y los beneficios y de justificar los esfuerzos y los gastos que entrañan estos programas.

Pese a los limitados datos de la eficacia del estudio sistemático para mejorar los resultados sanitarios, los programas de DSN del país han añadido una amplia gama de alteraciones en estos años, lo que desemboca en una marcada variabilidad de los cuadros de estudio sistemático<sup>2,13</sup>. La tendencia a la adición de nuevos ensayos se debe, en parte, a los cambios de la tecnología de ensayo y, en parte, a los grupos de defensa, a menudo apoyados por los miembros de la familia de los niños afectados, que han tratado de ampliar el estudio sistemático de su alteración específica en su estado. Más recientemente, una serie de grupos de defensa han colaborado en promover la ampliación nacional del estudio sistemático<sup>14</sup>. En 2000, las organizaciones profesionales pediátricas, los programas de salud pública y el gobierno federal evaluaron la detección sistemática neonatal y concluyeron que se debía desarrollar un cuadro nacional uniforme que reflejara los mejores datos y opiniones expertas disponibles<sup>2</sup>. La Health Resources Services Administration (HRSA) encargó al ACMG la realización de un análisis de la bibliografía y la recogida de opinión experta para ofrecer recomendaciones para determinar un cuadro uniforme de detección sistemática neonatal. El informe final del ACMG recibió rápidamente el apoyo de March of Dimes<sup>15</sup>, la American Academy of Pediatrics<sup>16</sup> (AAP), y el Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children<sup>17</sup>, y muchos estados están adoptando estas recomendaciones para promover la ampliación de la detección sistemática neonatal.

En este comentario, planteamos dos tipos de preocupación por las recomendaciones del informe del ACMG<sup>18</sup>. El primer tipo de preocupación se centra en las limitaciones del proceso del ACMG. Estas limitaciones nos llevaron a concluir que el informe del ACMG no debe ser considerado como definitivo y que las decisiones estatales y federales de la pauta de DSN a corto plazo deberían estar basadas en una serie de consideraciones adicionales. Aun así, reconocemos que el programa de DSN dispone de tecnología nueva y posiblemente valiosa, como la espectrometría de masa en tándem (MS/MS), que no debe arrinconarse durante años de in-

vestigación. Más bien sugerimos utilizar la nueva tecnología en un paradigma de investigación, de forma que los análisis de eficacia y de coste-beneficio pueden informar las decisiones de pautas en el futuro previsible. Por lo tanto, nuestro segundo tipo de preocupación es que los programas están creciendo con rapidez, en parte como respuesta al informe del ACMG, sin la infraestructura necesaria para determinar si la tecnología ofrece beneficios o daños a los niños.

## EL PROCESO DEL ACMG

Las recomendaciones del estudio neonatal ampliado del ACMG se basan principalmente en una revisión diseñada para obtener las opiniones, profesionales y legas, de los ensayos y las alteraciones posiblemente susceptibles de DSN. La posterior evaluación de la bibliografía fue realizada como componente secundario, en parte para validar los resultados de la revisión. Las opiniones profesionales y legas pueden ofrecer información útil para las decisiones de pautas, pero en ausencia de datos adecuados constituyen una base débil para realizar nuevas iniciativas. Los métodos de puntuación de los programas preventivos y de estudio sistemático, como los utilizados por el US Preventive Services Task Force<sup>19</sup> y la AAP, califican a la opinión profesional como el tipo más débil de evidencia para las decisiones de pautas. Este tipo de evidencia es incluso menos convincente si las opiniones relevantes no se realizan de forma rigurosa.

## Diseño de la revisión

En el proyecto ACMG, la principal ayuda para determinar la opinión fue una revisión. El valor de una revisión depende en gran medida de la calidad del almacén analítico que guía su diseño y su puesta en marcha: los temas abordados en la revisión, la literalidad de las preguntas, la definición de la población por revisar, la selección de una muestra de esta población, la forma de analizar los datos tras su recogida y la forma en que se utiliza al efectuar las recomendaciones de pauta. El proceso utilizado por el ACMG plantea preocupaciones en cada uno de estos elementos metodológicos. La revisión del ACMG no tiene un almacén analítico coherente. Existen 19 preguntas distintas para cada una de las 84 alteraciones. Las preguntas abordan temas relevantes para los criterios estándar para la selección del ensayo, pero de forma arbitraria. Algunas preguntas versan sobre hechos objetivos, como la incidencia de la alteración. Otras preguntas mezclan hechos y valoraciones. Por ejemplo, una pregunta pide que se clasifique la carga de la condición no tratada en una escala de cinco puntos, entre profunda y mínima; para responder se debe combinar suposiciones sobre las consecuencias para el recién nacido con su juicio normativo sobre la gravedad de la carga que representa estas consecuencias. No es sorprendente que los datos brutos de la revisión demuestren gran variabilidad incluso en alteraciones familiares como la PKU.

La falta de un almacén analítico también se evidencia en la construcción de los pesos utilizados al agregar las respuestas a la revisión para clasificar las alteraciones. No se ofrece justificación de los pesos asignados a las distintas respuestas a la revisión. En particular, algunos

aspectos de la metodología de análisis recibieron igual peso que la posibilidad de beneficio para los lactantes afectados, suposición metodológica que no se explica en el informe y que se opone a los principios del estudio sistemático que tradicionalmente han justificado la detección sistemática neonatal. Por ejemplo, un ensayo asociado con un tratamiento que salva la vida recibió 200 puntos, pero también los pudo conseguir si se puede realizar en una máquina de determinación múltiple, aunque no ofreciera beneficios demostrados.

Además, la decisión de ponderar mucho los beneficios auxiliares de estudiar así la información para las futuras decisiones de la reproducción y la eliminación de la “odisea diagnóstica” de los padres supera los criterios tradicionales de las pruebas de la detección sistemática neonatal. Estos beneficios para la familia pudieron recibir un gran número de puntos, incluso en ausencia de la percepción de beneficio para los niños afectados. Por el contrario, los criterios tradicionales han subrayado principalmente los beneficios para los niños afectados y reconocen que los beneficios para la familia son importantes, pero secundarios. Estos criterios ampliados no se justifican explícitamente.

## Población de muestra

El informe no especifica claramente qué población de la revisión fue estudiada y por qué. Indica vagamente que “se buscó las ideas y las aportaciones de una amplia gama de profesionales de la salud infantil, expertos en subespecialidades y personas interesadas en la detección sistemática neonatal”. La revisión fue remitida a personas seleccionadas y se expuso en la página web, lo que imposibilita determinar la tasa de respuesta. La revisión enumeró 8 categorías no excluyentes de los que respondieron, e indicó que se marcaran todas las oportunas. Cuatro fueron categorías de profesionales de servicios de estudio sistemático y tres de profesionales de servicios sanitarios (diagnóstico, asistencia primaria y especialistas). La última categoría era “consumidor”. No está claro lo que significa porque no se adjunta su definición (los consumidores reales de los ensayos de DSN son los neonatos). Como no se especifica la población, la discusión posterior del informe sobre hasta qué punto la muestra es “ampliamente representativa” carece de sentido.

Las personas que respondieron mostraron un sesgo hacia las implicadas activamente en los servicios de detección sistemática neonatal y los grupos de defensa legos. Por el contrario, sólo 10 profesionales de asistencia primaria remitieron respuestas. Además, las respuestas por alteración mostraron gran variabilidad, con una media de 7 de 84 alteraciones por persona que respondió y de  $47 \pm 20$  respuestas por alteración. Además, es posible que conjuntos totalmente distintos de personas que respondieron calificaran distintas alteraciones.

## Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica careció de los métodos patrón de esquema analítico, preguntas clave, estrategia de búsqueda bibliográfica, criterios de inclusión y exclusión o evaluaciones sistemáticas de la calidad de la evidencia o de lapsos en la evidencia. El empleo de estas

técnicas es, en la actualidad, práctica profesional estándar en las revisiones bibliográficas exhaustivas. Además, la revisión bibliográfica fue realizada, aparentemente, por personas que conocían el bosquejo de recomendaciones obtenido en la revisión. En algunos casos, los revisores eran miembros del ACMG Working Group. Este enfoque no permite una evaluación independiente del apoyo bibliográfico a los resultados de la revisión.

### Ámbito del informe

El informe no aborda por completo una serie de temas cruciales, como los resultados falsamente positivos, los objetivos secundarios, los temas éticos y los de suministro del servicio. La discusión del impacto previsto de los resultados falsamente positivos y de los resultados de dudoso significado clínico es inadecuada. Estos resultados son frecuentes cuando se emplea un gran cuadro de alteraciones poco conocidas<sup>20</sup>. El valor de predicción positiva de MS/MS se estima en cerca del 10%<sup>21</sup>, lo que significa obtener 9 resultados falsamente positivos por cada positivo real. Los resultados falsamente positivos incurrir en importantes costes del programa pero, lo que es más importante, la instauración de medicaciones o dietas intensamente restringidas puede dañar a los niños no afectados. También se puede producir daño a los niños con resultados del ensayo de significado desconocido, que reciben tratamiento y finalmente se observa que no hubieran necesitado la intervención. Además, la bibliografía demuestra constantemente que un subgrupo de padres experimenta malestar y preocupaciones a largo plazo sobre la salud de su hijo tras unos resultados falsamente positivos en la detección sistemática neonatal<sup>22,23,24,25</sup>. Los resultados falsamente positivos y los de significado dudoso son de esperar, y tolerables, en los programas que ofrecen claros beneficios a los niños afectados. Pero en alteraciones con tratamiento sólo marginal o inexistente, los impactos negativos de los programas de NBS pueden superar a sus beneficios. Es decir, los programas de NBS para algunas alteraciones provocarán más daño que beneficio a los niños. Evidentemente, los posibles impactos negativos del estudio sistemático deben sopesarse explícitamente frente a los posibles beneficios alteración por alteración. El informe del ACMG no presenta estos análisis.

El informe del ACMG desarrolla y justifica de forma insuficiente el concepto de "objetivos secundarios". Se definen como alteraciones que: "... forman parte del diagnóstico diferencial de una alteración del cuadro principal o son clínicamente significativas y puestas de manifiesto por la tecnología del estudio sistemático pero carecen de un tratamiento eficaz (como algunas identificadas con la tecnología MS/MS) o porque son hallazgos incidentales con posible significado clínico (hemoglobinopatías)"<sup>1</sup>. El informe recomienda notificar estos resultados a las familias, pero no defiende que los programas les ofrezcan servicios de seguimiento. Estas alteraciones no son familiares para la inmensa mayoría de los profesionales de la asistencia primaria. El tratamiento de esta información y de las propias alteraciones —en número de 25— constituirá un desafío para los programas estatales, los padres y los profesionales de la asistencia primaria.

Este informe no refleja la discusión de los temas éticos y legales relativos a la importante expansión de los programas de detección sistemática neonatal. Los comités nacionales que han abordado la detección sistemática neonatal han incluido constantemente discusiones detalladas de las consecuencias éticas y sociales de esta tecnología, e incluyen dos informes de la National Academy of Sciences<sup>26,27</sup>, el HRSA/AAP Task Force<sup>2</sup>, y la President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research<sup>28</sup>. En concreto, el informe del ACMG carece de discusión de las consecuencias sociales, éticas y legales de la inclusión obligatoria de un gran número de nuevos ensayos en los actuales programas estatales, muchos de ellos con beneficios dudosos o con falta de evidencia de beneficio sanitario. El silencio sobre estos temas es particularmente sorprendente dada la divergencia de este informe respecto a las conclusiones de grupos como la National Academy of Sciences y la President's Commission.

La limitada disponibilidad de especialistas en metabolismo en muchas áreas de Estados Unidos constituirá una gran barrera a la implantación eficaz de las recomendaciones del ACMG. No está claro cómo los programas, las familias y los profesionales de la asistencia primaria manejarán la información generada sobre un gran número de alteraciones raras y complejas sin disponer fácilmente de un experto. El informe del ACMG no aborda adecuadamente esta preocupación.

El informe tampoco aborda adecuadamente los temas de coste-eficacia. Indica que se realizó un estudio básico de coste-eficacia de la detección sistemática neonatal que "demostró la buena razón coste-eficacia de la detección sistemática neonatal en comparación con otros gastos médicos recomendados", aunque el informe no ofrece evidencia de apoyo a esta conclusión. Informar sólo de la "línea inferior" de un estudio de la relación coste-eficacia, sin un análisis de apoyo, viola una norma fundamental de la evaluación económica. En este caso, hay razones para dudar si el estudio fue suficientemente riguroso para apoyar una conclusión tan potente. Un buen análisis de la relación coste-eficacia necesita de buenos datos, y el propio informe apela repetidamente a los limitados datos disponibles en muchas variables esenciales para una evaluación económica.

Los informes del ACMG sobre la relación coste-eficacia contrastan claramente con los del informe de 2004 publicado en el Reino Unido y titulado "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review"<sup>29</sup>. Aplicando una metodología claramente articulada, los investigadores británicos no pudieron encontrar datos suficientes para demostrar la relación coste-eficacia de la tecnología MS/MS en alteraciones distintas a la PKU y la deficiencia de acyl-CoA deshidrogenada de cadena media en el sistema británico. Otros autores subrayan la carencia de suficientes datos de apoyo a la decisión de ampliar la detección sistemática neonatal<sup>30,31,32</sup>.

Finalmente, las recomendaciones de nuevos programas deben ir seguidas de una consideración de los beneficios, los riesgos y las alternativas. En concreto, no se discute la estrategia que favorezca la detección clínica de las alteraciones como alternativa al estudio sistemático.

co de la población. En general, el informe no refleja un esfuerzo importante para equilibrar las consideraciones competidoras alteración por alteración.

Estas limitaciones del proceso del ACMG limitan el valor del informe para el desarrollo de una pauta pública. No creemos que el informe del ACMG ofrezca base suficiente para comenzar la ampliación obligatoria del estudio sistemático a un gran número de nuevas alteraciones en todos los niños del país. Los resultados y las recomendaciones producidos en este trabajo son importantes contribuciones al diálogo nacional, pero no deben tener la consideración de palabra definitiva para tomar grandes decisiones de programa, tanto en el ámbito estatal como en el federal.

### AMPLIACIÓN DE LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA NEONATAL: ACTUEMOS CON PRECAUCIÓN

Un problema crucial en el debate sobre la ampliación de la detección sistemática neonatal es la falta de información sobre la eficacia de los actuales programas de DSN y la carencia de investigación suficiente sobre el tratamiento de las alteraciones y el impacto del estudio sistemático para justificar con claridad las decisiones sobre qué ensayos se deben realizar y/o revelar a los padres. Las nuevas tecnologías agudizarán este problema. Un rasgo característico de las tecnologías múltiples, como la espectroscopia de masa en tándem, es la capacidad de determinar una amplia gama de alteraciones en una sola muestra. En el futuro, la tecnología basada en el ADN permitirá el análisis de un número aún mayor de alteraciones y de susceptibilidades genéticas mediante manchas de sangre seca. Frente a estas posibilidades, un problema fundamental es si tomar los ensayos de distintas alteraciones en el cuadro múltiple como ensayos distintos o como un solo ensayo. Si los programas optan por desvelar solamente los resultados de alteraciones que cumplen claramente los criterios establecidos, se ocultará a las familias y a los profesionales los resultados de otras alteraciones, y los posibles beneficios derivados de estos resultados. Por otra parte, ofrecer los resultados de una gran serie de alteraciones con evidencia limitada o nula de beneficio para los niños afectados puede dañar a algunos niños y sus familias y probablemente constituya un derroche de unos recursos escasos. Éste es un dilema legítimo al que no podemos ofrecer una solución fácil.

Desgraciadamente, el informe del ACMG no aborda este dilema. La comisión de expertos asumió la obligación ética de desvelar prácticamente todos los resultados, incluyendo los de las alteraciones secundarias. El informe subraya los beneficios para las familias incluso en ausencia de beneficio para los niños afectados, y alaba la eficiencia del estudio múltiple. Estas suposiciones desembocaron en su recomendación de aumentar drásticamente el tamaño de los programas de DSN que, de incorporarse al proceso de desarrollo de pautas, provocará una nueva ampliación de los cuadros de estudio al desarrollarse otras modalidades de ensayo, como el análisis múltiple del ADN. Seguir ampliando los paneles de ensayo sencillamente porque podemos añadir con facilidad nuevos ensayos de posible valor no constituye un enfoque prudente. Proponemos como alternativa avanzar en la ampliación y el desarrollo de programas de detección

sistemática neonatal en un paradigma de investigación que responda a preguntas críticas sobre los beneficios y los costes en un período de tiempo razonable.

Es necesario investigar para evaluar los beneficios y los riesgos de la detección temprana mediante los programas de estudio sistemático neonatal. La AAP/HRSA Newborn Screening Task Force solicitó explícitamente investigación para evaluar la tecnología de la DSN al afirmar: "Desde los años sesenta, las decisiones sobre qué análisis utilizar en los programas de DSN solían ser tomadas de forma extemporánea, dependiendo de las recomendaciones de grupos profesionales, defensores de los pacientes, legisladores estatales y programas de detección sistemática neonatal. [Se han borrado las referencias]... La supervisión y la investigación son esenciales para aportar la evidencia necesaria para las decisiones estatales y los patrones nacionales". El informe del ACMG<sup>1</sup> también avala la recogida de datos y la supervisión a largo plazo para fomentar los sistemas de detección sistemática neonatal, aunque no se hizo hincapié en esta recomendación, que tampoco fue subrayada en las posteriores discusiones. En este terreno, la investigación debería incluir tanto la evaluación del impacto clínico y psicosocial del estudio sistemático sobre las personas afectadas y los lactantes falsamente positivos. En la actualidad, el único ensayo clínico controlado con placebo de un programa de DSN en Estados Unidos es el ensayo Wisconsin CF<sup>33</sup>. Aunque los ensayos controlados de DSN pueden estar justificados en algunos casos<sup>34,35</sup>, en los casos cuya historia natural es bien conocida y presentan graves consecuencias que pueden ser evitadas mediante la detección temprana puede ser oportuno aplicar otros diseños de investigación.

Como se indica, el fundamento de la investigación del tratamiento de alteraciones genéticas raras es pobre<sup>32,35</sup>. Esta situación es la consecuencia de las dificultades inherentes a la adquisición de datos del resultado del tratamiento de alteraciones raras. La verdad es que los niños afectados detectados mediante los programas de DSN no se incluyen de forma rutinaria, ni siquiera habitual, en protocolos de investigación en los que se pueda comparar los abordajes terapéuticos o en los que se pueda medir los resultados a corto o a largo plazo. Los niños afectados reciben tratamiento según la preferencia de los profesionales del servicio local o regional. Por lo tanto, muchos estudios publicados se basan en un pequeño número de niños en protocolos no controlados. La creencia de los médicos de que estos niños evolucionan mejor que la experiencia histórica es una información importante, pero las posibilidades de sesgo al utilizar controles históricos son numerosas. Una reciente revisión bibliográfica de Steiner observó que el abordaje clínico de la mayoría de las alteraciones metabólicas detectadas mediante la DSN no está basado en la evidencia<sup>36</sup>. Concluye: "El tratamiento de los ECM [errores congénitos del metabolismo] se ha basado históricamente en un importante grado de mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos de enfermedad acoplados con la experiencia clínica. Un cínico podría decir que el tratamiento de los ECM se ha basado en la anécdota, la conjetura, la teoría y la tradición. Los clínicos tratan los ECM según les enseñaron, con pocas modificaciones basadas en el juicio clínico y la experiencia personal. En consecuencia, se necesita con urgencia una base de evi-

dencia en este campo". Si la ampliación de la DSN pasa con rapidez a la puesta en marcha en programas estatales, los argumentos y las incertidumbres sobre los beneficios y los costes de los programas y sobre la mejor manera de cuidar a los niños afectados persistirán indefinidamente.

## RECOMENDACIONES

La forma más adecuada para desarrollar pautas públicas es repasar las preguntas abordadas por el ACMG, pero con una metodología reforzada y prestando atención a un conjunto de temas más amplio. Sin embargo, el ACMG ha recibido el apoyo de varias organizaciones profesionales y legas y muchos estados están poniendo en marcha los programas ampliados de DSN aplicando la metodología MS/MS. No obstante, dadas las debilidades de la metodología utilizada para generar las recomendaciones del ACMG, no deben ser consideradas como "patrón de asistencia" en los programas estatales. El informe del ACMG no ofrece argumentos o datos convincentes para concluir que el cuadro recomendado es óptimo para el bienestar del niño o signifique el empleo más eficaz de los escasos recursos. ¿Dónde quedan los programas estatales y las agencias federales que trabajan en tomar decisiones? Ofrecemos cuatro recomendaciones para avanzar con los programas de DSN y abordar la carencia de información adecuada.

### Recomendación 1

La puesta en marcha de los cuadros ampliados de DSN debe realizarse en un paradigma de investigación<sup>32,37</sup>. Los protocolos de investigación pueden tener ámbito regional o nacional. Este abordaje alentaría o exigiría la uniformidad en la definición de caso, la normalización de los protocolos de tratamiento inicial y el seguimiento meticuloso y constante. Debe procurarse obtener los resultados médicos y sociales de los lactantes con alteraciones raras identificados con y sin el estudio sistemático (aprovechando las diferencias de los cuadros estatales de estudio) y de los lactantes con ensayos falsamente positivos. También se debe recoger datos sobre alteraciones que escapan al ámbito de las recomendaciones del ACMG (como el estudio sistemático de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada en Washington DC o el de VIH en Nueva York y Connecticut). La agrupación regional o nacional de los datos permite adquirir información sobre los beneficios, daños y costes del programa con un número suficiente de niños afectados para informar las decisiones sobre la DSN. Se podría utilizar una serie de estrategias de intervención, pero todos los protocolos deberán prestar especial atención a la seguridad y los derechos de los participantes en la investigación, así como a la calidad de las mediciones del resultado. Este enfoque permite el empleo de nuevos abordajes, prometedores pero no comprobados, para el estudio sistemático sin abrir los programas al empleo indefinido de tecnologías ineficaces o dañinas.

### Recomendación 2

Los protocolos de tratamiento de las alteraciones investigadas por los programas de DSN deben estar coor-

dinados y evaluados en el plano regional o nacional mediante ensayos de grupo cooperativo. El Children's Oncology Group ofrece un excelente modelo<sup>38</sup>. El desarrollo de protocolos nacionales para el tratamiento de cánceres raros en los niños ha conseguido mejoras sustanciales en la asistencia al cáncer pediátrico. Las nuevas ideas sobre el tratamiento pueden ser discutidas por expertos, puestas en marcha y evaluadas de forma rigurosa, utilizando como grupo de control el que reciba el actual tratamiento acordado. Una vez más, el agrupamiento de los datos de estas alteraciones raras, obtenidos de forma constante, es esencial para mejorar los abordajes terapéuticos. Además, la experiencia regional o nacional en la monitorización o el manejo de alteraciones de significado clínico desconocido es crucial para determinar si estas alteraciones necesitan manejo o monitorización.

### Recomendación 3

Sería necesario celebrar una conferencia o un grupo de trabajo, quizá bajo los auspicios del Institute of Medicine, para considerar la pauta pública, los servicios de salud y los temas éticos relacionados con las tecnologías múltiples. El objetivo final de un programa de DSN en un paradigma de investigación es determinar si el cuadro uniforme es válido y de utilidad clínica. Es necesario definir y delimitar estas responsabilidades como parte de la evaluación. Centrarse específicamente en las tecnologías basadas en MS/MS y en el ADN podría desembocar en recomendaciones sobre varios temas cruciales: ¿cómo evaluar la tecnología desde un punto de vista de salud pública y comunitaria y cómo influye esta evaluación sobre la ampliación o la disminución de alteraciones en el cuadro uniforme?; ¿cuál es la responsabilidad de los programas para desvelar los resultados de alteraciones que no cumplen los criterios establecidos de los programas de estudio sistemático?; ¿cuál es la responsabilidad de los programas para desvelar o no los resultados de significado clínico dudoso?; ¿cuáles son los papeles de la consulta y del programa de NBS en el manejo de la revelación a los padres de los resultados de alteraciones "secundarias" y de condiciones de significado clínico desconocido?; ¿es éticamente justificable "obligar" al estudio sistemático de alteraciones que no cumplen los criterios tradicionales?; ¿cuáles son las responsabilidades legales de las decisiones de no desvelar determinados resultados obtenidos mediante tecnologías múltiples? El meticuloso análisis de estas preocupaciones, y otras relacionadas con ellas, ofrecerá una guía muy necesaria para los programas de NBS en su esfuerzo por nuevas capacidades técnicas, desafíos legales y presiones públicas.

### Recomendación 4

Con los datos acumulados y los análisis éticos y de conducta de las anteriores recomendaciones, una organización independiente e imparcial constituiría un foro para las exhaustivas recomendaciones sobre la detección sistemática neonatal. Aunque esta última recomendación está orientada al futuro, puede ser útil articular un proceso a largo plazo, de forma que la investigación inicial y las deliberaciones de conducta puedan realizarse teniendo en cuenta este objetivo.

La puesta en marcha de estas recomendaciones necesitará de una colaboración sin precedentes entre los estados y de un papel del Gobierno federal en la DSN mayor que el históricamente asumido. Evidentemente, la financiación de esta investigación también necesitará de una nueva inversión financiera federal. Pero los programas de detección sistemática neonatal tienen una importancia vital para el bienestar de los niños y no deben ser ampliados sin contar con mecanismos para evaluar su seguridad y eficacia.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Mary Ann Bailey, Ph.D., y sus colegas del Hastings Center por promover las discusiones de estos temas mediante su beca 1 R01 HG02579 "Ethical Decisión – Making for Newborn Genetic Screening".

## RECONOCIMIENTO

Las opiniones expresadas en este artículo corresponden a los autores y no reflejan las opiniones o las pautas del National Human Genome Research Institute, los National Institutes of Health ni el Department of Health and Human Services.

JEFFREY R. BOTKIN, MD, MPH<sup>a</sup>, ELLEN WRIGHT CLAYTON, MD, JD<sup>b</sup>, NORMAN C. FOST, MD, MPH<sup>c</sup>, WYLIE BURKE, MD, PhD<sup>d</sup>, THOMAS H. MURRAY, PhD<sup>e</sup>, MARY ANN BAILEY, PhD<sup>f</sup>, BENJAMIN WILFOND, MD<sup>g</sup>, ALBERT BERG, MD, MPH<sup>h</sup>, LAINIE FRIEDMAN ROSS, MD, PhD<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Professor of Pediatrics and Medical Ethics, y Associate Vice President for Research, University of Utah, Estados Unidos.

<sup>b</sup>Rosalind E. Franklin Professor of Genetics and Health Policy, Professor of Pediatrics y Professor of Law, Vanderbilt University, Estados Unidos.

<sup>c</sup>Professor, Departments of Pediatrics y Medical History and Bioethics, University of Wisconsin Medical School, Estados Unidos.

<sup>d</sup>Professor y Jefe del Department of Medical History and Ethics, University of Washington, Estados Unidos.

<sup>e</sup>President y CEO de The Hastings Center, Garrison, NY.

<sup>f</sup>Associate for Ethics & Health Policy, The Hastings Center, Garrison, NY, Estados Unidos.

<sup>g</sup>Jefe de la Bioethics and Social Policy Unit, Social and Behavioral Research Branch, National Human Genome Research Institute, y Jefe de la Genetics Section, Department of Clinical Bioethics, Warren G Magnuson Clinical Center, Bethesda, MD, Estados Unidos.

<sup>h</sup>Professor y Jefe del Department of Family Medicine, University of Washington, Estados Unidos.

<sup>i</sup>Associate Professor, Department of Pediatrics y Associate Director, The MacLean Center for Clinical Medical Ethics, University of Chicago, Estados Unidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- US Department of Health and Human Services, Maternal and Child Health Bureau. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system –report for public comment [consultado 13/9/2005]. Disponible en: [www.mchb.hrsa.gov/screening](http://www.mchb.hrsa.gov/screening)
- American Academy of Pediatrics/Health Resources and Services Administration Newborn Screening Task Force. Serving the family from birth to the medical home. Newborn screening: a blueprint for the future – a call for a national agenda on state newborn screening programs. *Pediatrics*. 2000;106:389-422.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 1996;98:473-501.
- Paul D. PKU screening: competing agendas, converging stories. En: *The politics of heredity: essays on eugenics, biomedicine, and the nature-nurture debate*. Albany, NY: State University of New York Press; 1998.
- Fost N. Ethical implications of screening asymptomatic individuals. *FASEB J*. 1992;6:2813-7.
- Mitchell JJ, Scriver CR. GeneReview: phenylalanine hydroxylase deficiency [consultado 21/9/2005]. Disponible en: [www.genetests.org/servlet/access?db\\_geneclinics&site\\_gt&id\\_8888891&key\\_4wRhhCHKRoykI&gry\\_&fcn\\_y&f\\_w\\_pm4Y&filename\\_/profiles/pku/index.html](http://www.genetests.org/servlet/access?db_geneclinics&site_gt&id_8888891&key_4wRhhCHKRoykI&gry_&fcn_y&f_w_pm4Y&filename_/profiles/pku/index.html)
- Gassio R, Auch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:443-8.
- Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:115-25.
- Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics*. 2003;112(6 pt 2):1544-7.
- Miller AB. The ethics, the risks and the benefits of screening. *Biomed Pharmacother*. 1988;42:439-42.
- Mant D, Fowler G. Mass screening: theory and ethics. *BMJ*. 1990;300:916-8.
- Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet*. 2002;359:881-4.
- United States General Accounting Office. Newborn screening: characteristics of state programs [consultado 13/9/2005]. Disponible en: [www.gao.gov/cgi-bin/getrpt?GAO-03-449](http://www.gao.gov/cgi-bin/getrpt?GAO-03-449)
- Save Babies Through Screening Foundation, Inc [consultado 21/9/2005]. Disponible en: [www.savebabies.org](http://www.savebabies.org)
- March of Dimes. MondoSearch [consultado 13/9/2005]. Disponible en: [http://search.marchofdimes.com/cgi-bin/MsmGo.exe?grab\\_id\\_600&page\\_id\\_1442304&query\\_AC MG&hiword\\_ACMG](http://search.marchofdimes.com/cgi-bin/MsmGo.exe?grab_id_600&page_id_1442304&query_AC MG&hiword_ACMG)
- American Academy of Pediatrics. AAP endorses newborn screening report from the American College of Medical Genetics [en prensa; consultado 13/9/2005]. Disponible en: [www.medicalhomeinfo.org/screening/ScreenMaterials/AAP\\_Endorses\\_ACMG\\_1.doc](http://www.medicalhomeinfo.org/screening/ScreenMaterials/AAP_Endorses_ACMG_1.doc)
- US Department of Health and Human Services, Maternal and Child Health Bureau. Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children: second meeting – September 22 & 23, 2004 [consultado 6/3/2006]. Disponible en: <http://mchb.hrsa.gov/programs/genetics/committee/2ndmeeting.htm>
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, et al. Public comment on a report of the American College of Medical Genetics report titled "Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System" [disponible en la Health Resources Services Administration o por los autores]. 2005.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process [consultado 13/9/2005]. Disponible en: [www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris1.htm#review](http://www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris1.htm#review)
- Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:714-8.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348:2304-12.
- Bodegard G, Fybo K, Larsson A. Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1983;304:1-21.
- Dobrowolski G, Kerbl R, Strobl C, Schwinger W, Dornbusch HJ, Lackner H. False-positive results in neuroblastoma screening: the parents' view. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:14-8.
- Fybo K, Bodegard G. Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:107-14.
- Sorenson JR, Levy HL, Mangione TW, Sepe SJ. Parental response to repeat testing of infants with "false-positive" results in a newborn screening program. *Pediatrics*. 1984;73:183-7.
- National Research Council, Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic screening: programs,

- principles and research. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1975.
27. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, editores. Assessing genetic risks: implications for health and social policy. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1994.
28. The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Screening and counseling for genetic conditions. Washington, DC: US Government Printing Office; 1983.
29. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(12):iii,1-121.
30. Holtzman NA. Expanding newborn screening: how good is the evidence? *JAMA.* 2003;290:2606-8.
31. Elliman DA, Dezateux C, Bedford HE. Newborn and childhood screening programmes: criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child.* 2002;87:6-9.
32. Natowicz M. Newborn screening: setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med.* 2005;353:867-70.
33. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107:1-13.
34. Taylor HA, Wilfond BA. Ethical issues in newborn screening research: lessons from the Wisconsin Cystic Fibrosis Trial. *J Pediatr.* 2004;145:292-6.
35. Botkin JR. Research for newborn screening: developing a national framework. *Pediatrics.* 2005;116:862-71.
36. Steiner RD. Evidence based medicine in inborn errors of metabolism: is there any and how to find it. *Am J Med Genet A.* 2005;134:192-7.
37. Kolker S, Burgard P, Okun JG, et al. Looking forward: an evidence-based approach to glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2004;27:921-7.
38. Bleyer WA. The US pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward. *Eur J Cancer.* 1997;33:1439-47.